

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平5-508336

⑬ 公表 平成5年(1993)11月25日

⑭ Int. Cl.⁵A 61 B 5/14
G 01 N 21/27
21/35

識別記号

3 1 0

庁内整理番号

F
Z8932-4C
7370-2J
7370-2J審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 1(2)

(全 25 頁)

⑯ 発明の名称 血糖値の非侵襲的測定

⑰ 特 願 平3-512644

⑱ 出 願 平3(1991)6月27日

⑲ 翻訳文提出日 平4(1992)12月25日

⑳ 国際出願 PCT/US91/04616

㉑ 国際公開番号 WO92/00513

㉒ 国際公開日 平4(1992)1月9日

優先権主張 ㉓ 1990年6月27日 ㉔ 米国(US) ㉕ 544,580

⑳ 発 明 者 ローゼンザール, ロバート・デ
イーアメリカ合衆国、21227 メリーランド州、ゲイザーズバーグ、ハ
ロウエル・ブレイス 9805㉑ 出 願 人 フアトレックス・インコーポレ
イテッドアメリカ合衆国、20879 メリーランド州、ゲイザーズバーグ、ス
イート 620、モントゴメリー・ビレッジ・アベニュー 6、ビ
ー・オー・ボックス 2398

㉒ 代 理 人 弁理士 田澤 博昭 外2名

㉓ 指 定 国

AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BF(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CA, CF(広域
特許), CG(広域特許), CH(広域特許), CI(広域特許), CM(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特
許), ES(広域特許), FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB(広域特許), GN(広域特許), GR(広域
特許), HU, IT(広域特許), JP, KP, KR, LK, LU(広域特許), MC, MG, ML(広域特許), MR(広
域特許), MW, NL(広域特許), NO, PL, RO, SD, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特
許), TG(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 被験者の体部に存在する血液中の血糖の非侵襲的測定のための近赤外線定量分析装置であって、

(a) 近赤外エネルギーを被験者の体部に存在する血液中に導入するための近赤外エネルギー源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から出現する近赤外エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の血液中に存在する血糖量を表す第2の信号に処理するための処理手段を含むことを特徴とする装置。

2. 上記導入手段が近赤外エネルギーを選択的に伝達するためのフィルター手段を含み、上記フィルター手段が上記光源と上記体部の中間に配置されることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

3. 上記フィルター手段がおおよそ600と1100ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達することを特徴とする請求の範囲第2項に記載の分析装置。

4. 上記フィルター手段がおおよそ780と810ナノメートルの間とおおよそ1070と1090ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達することを特徴とする請求の範囲第3項に記載の分析装置。

5. 上記フィルター手段がおおよそ770とおおよそ795ナノメートルの間とおおよそ1065と1085ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達することを特徴とする請求の範囲第3項に記載の分析装置。

6. 上記装置が軽量の手持ち型ユニットであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

7. 上記体部が上記被験者の手指であることを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

8. 上記体部が周辺の光に暴露されるのを防止するための筐体手段を含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

9. 上記筐体手段が上記筐体手段内で上記体部をしっかりと位置決めするための採寸手段を含むことを特徴とする請求の範囲第8項に記載の分析装置。

10. 上記筐体手段がさらに周辺の光への暴露を遮蔽するための影響性膜を含むことを特徴とする請求の範囲第8項に記載の分析装置。

11. 上記筐体手段はそれぞれ旋回手段によって相互に接続された第1の部分と第2の部分を含み、上記旋回手段によって旋回軸の周囲を上記第1の部分と上記第2の部分が相互に旋回するようになしたことを特徴とする請求の範囲第8項に記載の分析装置。

12. 血糖値を表示するための表示手段を含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

13. 上記表示手段がmg/dlおよびmmol/Lで表現される血糖値を表示可能であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の分析装置。

14. 外部の装置との間でデータを入力または出力するために上記処理装置手段に電気的に接続された入出力手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

15. 測定データを保存するためのメモリー手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析ユニット。

16. 上記メモリー手段は上記測定データを上記メモリー手段内に保存する時刻を保存するためにクロック手段を含むことを特徴とする請求の範囲第15項に記載の分析ユニット。

17. 上記処理装置手段が、式

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_1] + K_2 T$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、Kは捕捉定数、K₁は、

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aおよびlog 1/I_Bのそれぞれは対応する波長AおよびBにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

18. 上記処理装置手段が、式

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_1$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K₀は捕捉定数、K₁は、

$$[\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aとlog 1/I_Bとlog 1/I_Cのそれぞれは対応する波長AとBとCにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

19. 上記処理装置手段が、式

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_1$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K₀は捕捉定数、K₁は、

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aとlog 1/I_Bとlog 1/I_Dとlog 1/I_Eのそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

23. 式

$$C = K^0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_1$$

に従って上記第1の信号が処理されることであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K⁰は捕捉定数、K₁は、

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aおよびlog 1/I_Bのそれぞれは対応する波長AおよびBにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

24. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 [\log 1/I_A - 2\log 1/I^* + \log 1/I_C] + K_2 T_1$$

に従って上記信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K⁰は捕捉定数、K₁は、

$$[\log 1/I_A - 2\log 1/I^* + \log 1/I_C]$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aとlog 1/I^{*}とlog 1/I_Cのそれぞれは対応する波長AとBとCにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

25. 上記処理装置手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^*]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_1$$

に従って上記信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K⁰は捕捉定数、K₁は、

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^*]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aとlog 1/I^{*}とlog 1/I_Dと

log 1/I_Eのそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

20. 上記処理装置手段が、式

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_1$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K₀は捕捉定数、K₁は、

$$\frac{[\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aとlog 1/I_Bとlog 1/I_Cとlog 1/I_Dとlog 1/I_Eとlog 1/I_Fのそれぞれは対応する波長AとBとCとDとEとFにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

21. 被験者の血液中の血糖を定量的に分析するための非侵襲的な方法であって、

(a) 近赤外線エネルギー供給源からの近赤外線エネルギーの少なくとも一対の波長を上記被験者の体内の血液に導入することであって、上記波長の対がおおよそ600からおよそ1100ナノメートルの範囲内に存在することと、

(b) 上記被験者から放出される近赤外線エネルギーを上記被験者から放射されるエネルギーを検出する際に信号を提供するようにした検出器を使って検出することと、

(c) 上記信号を処理して上記被験者の上記体内に存在するグルコースの量を表す第2の信号を提供することを含むことを特徴とする方法。

22. 上記波長の対がおおよそ600からおよそ1100ナノメートルの範囲内の波長を中心となすことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

log 1/I_Eのそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

26. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2\log 1/I^* + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_1$$

に従って上記信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K⁰は捕捉定数、K₁は、

$$\frac{[\log 1/I_A - 2\log 1/I^* + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

の線の傾き、K₂は校正定数、log 1/I_Aとlog 1/I^{*}とlog 1/I_Cとlog 1/I_Dとlog 1/I_Eとlog 1/I_Fのそれぞれは対応する波長AとBとCとDとEとFにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

27. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^*]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_1 + K_3 T_2$$

に従って上記信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、K⁰は捕捉定数、K₁は、

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^*]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

の線の傾き、K₂およびK₃は校正定数、log 1/I_Aとlog 1/I^{*}とlog 1/I_Dとlog 1/I_Eのそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、またT₁が上記体部の局部的表面温度を表し、T₂が上記装置の環境空気温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

28. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_A + K_3 T_A$$

 に従って上記信号を処理することであって、
 Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は補定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

の線の傾き、 K_2 および K_3 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I_B$ と $\log 1/I_C$ と $\log 1/I_D$ と $\log 1/I_E$ と $\log 1/I_F$ のそれぞれは対応する波長AとBとCとDとEとFにおける吸光度を表し、また T_A が上記体部の局所的表面温度を表し、 T_A が上記装置の環境空気温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

29. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_A + K_3 T_A$$

に従って上記信号を処理することであって、
 Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は補定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

の線の傾き、 K_2 および K_3 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I_B$ と $\log 1/I_D$ と $\log 1/I_E$ のそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、また T_A が上記体部の局所的表面温度を表し、 T_A が上記装置の環境空気温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

30. 上記対応する波長がおよそ600からおよそ1100ナノメートルの間に存在することを特徴とする請求の範囲第17項から第20項と第27項または第28項に記載の分析装置。

39. 所定の被験者についてAおよびBでの最適波長の値に対応する光学フィルタが上記装置内に設置されることを特徴とする請求の範囲第37項に記載の分析装置。

40. (a) 複数の中心波長で被験者の上記体部に近赤外線エネルギーを順次導入すること、上記複数の中心波長が一定の波長だけ隔絶されていることと、

(b) 低血糖時に上記被験者の血糖値を測定することおよび高血糖時に上記被験者の血糖値を測定することと、

(c) 上記測定段階からどの中心波長が最大の差を提供するかを決定することと、上記被験者についての次の測定で求めた波長を使用することによって、少なくとも一対の波長が上記被験者について個別に選択されるようになっていることを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

41. 被験者の体部に存在する血液の非侵襲的測定のための近赤外線装置分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液内に導入するための近赤外線エネルギー供給源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から放射される近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段の両方を上記体部に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段により生成された第1の電気信号を上記被験者の上記血液中に存在するグルコース濃度を表す第2の信号へ処理するための処理手段と、

(e) 上記導入手段と、上記検出手段と、上記処理手段を格納するための筐体手段と、

(f) 上記筐体手段に嵌合し上記第2の信号を含むデータを記録するためのメモリ手段を含む置換自在のカートリッジ手段よりなることを特徴とする装置。

31. 上記対応する波長Aがおよそ780とおよそ810ナノメートルの間であって、上記対応する波長Bがおよそ1070とおよそ1090ナノメートルの間であることを特徴とする請求の範囲第30項に記載の方法。

32. 上記波長Aがおよそ771ナノメートルであり、上記波長Bがおよそ791ナノメートルであり、上記波長Dがおよそ1070ナノメートルであり、上記波長Eがおよそ1080ナノメートルであることを特徴とする請求の範囲第30項に記載の分析装置。

33. 上記エネルギー供給源が複数の中心波長で近赤外線エネルギーを放射するための手段を含み、上記複数の中心波長が一定の波長ずつ隔絶されており、上記導入手段は上記中心波長それぞれでの近赤外線エネルギーが上記体部に順次導入されるように上記エネルギー供給源を動作させるための制御手段を含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

34. 上記エネルギー供給源が複数の近赤外線発光ダイオードを含むことと、上記制御手段が上記複数の近赤外線発光ダイオードのそれぞれを順次動作させることを特徴とする請求の範囲第33項に記載の分析装置。

35. 上記被験者が低血糖値の時刻と高血糖値の時刻に測定される場合に最大の差を提供するのが上記中心波長のどの2つかを識別するための手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第33項に記載の分析装置。

36. 上記一定の波長が10ナノメートルであることを特徴とする請求の範囲第33項に記載の分析装置。

37. 上記エネルギー供給源が複数の近赤外線発光ダイオードを含むことを特徴とする請求の範囲第17項に記載の分析装置。

38. 上記複数の近赤外線発光ダイオードが6この近赤外線発光ダイオードよりなることを特徴とする請求の範囲第37項に記載の分析装置。

42. 上記近赤外線エネルギー供給源が近赤外線発光ダイオードを含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の近赤外線装置分析装置。

43. 上記導入手段は近赤外線エネルギーを選択的に伝達するためのフィルタ手段を含み、上記フィルタ手段は上記供給源と上記体部の間に配置されることを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

44. およそ780と810ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達するための第1のフィルタ手段と、およそ1070と1090ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達するための第2のフィルタ手段を含むことを特徴とする請求の範囲第43項に記載の分析装置。

45. データを保存するための上記メモリ手段は上記メモリ手段内に測定データが記録される時刻を保存するためのクロック手段を含む上記処理手段に電気的に接続されることを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

46. 上記メモリ手段は上記分析装置を動作させるためのソフトウェアを保存するためのプログラム可能な手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第45項に記載の分析装置。

47. 上記プログラム可能な手段が消去可能型プログラマブル読み出し専用メモリを含むことを特徴とする請求の範囲第46項に記載の分析装置。

48. 上記カートリッジ手段は上記分析装置に電力を提供するための電力供給手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

49. 上記処理手段にデータを入力できるようにするためと上記処理手段からのデータを外部供給源に出力するための入出力接続手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

50. 上記カートリッジ手段は上記入出力接続手段を含むことを特徴とする請求の範囲第49項に記載の分析装置。

51. 上記筐体手段は上記筐体手段内に上記体部を確実に位置決めするための保持装置手段を含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

52. 上記筐体手段は検出器手段を周囲の光への暴露から遮蔽するための手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

53. 上記検出装置を遮蔽するための上記手段が上記筐体手段に回転自在に固定されたカバーを含むことを特徴とする請求の範囲第52項に記載の分析装置。

54. 血糖値を表示するための表示手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

55. 上記表示手段が血糖値をmg/dlとmmol/Lの単位で表示するようにしてあることを特徴とする請求の範囲第54項に記載の分析装置。

56. 上記筐体手段は上記体部の皮膚温度を検出しこれを表す第1の温度信号を生成するために上記処理手段に電気的に接続された第1の温度検出手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

57. 上記筐体手段はさらに上記装置内部の雰囲気温度を検出しこれを表す第2の温度信号を生成するために上記処理手段に電気的に接続された第2の温度検出手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

58. ある個人のために個別に校正されている上記カートリッジが特定の分析装置で使用されることを必要とするための機密保護手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

59. 上記保護手段が上記特定の分析装置と上記カートリッジの

間とする請求の範囲第63項に記載の方法。

68. 上記第1の所定の時間間隔が上記期間の少なくとも他の1つに相対して不当な持続を有する時間間隔を少なくとも1つ含むことを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

69. およそ40からおよそ90の吸光度測定がなされることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

70. 上記線型補間において使用する回帰分析アルゴリズムがおよそ3または4つの回帰項を使用することを特徴とする請求の範囲第69項に記載の方法。

71. (a) 上記体部をそれぞれが他のそれぞれとは異なる温度を有する複数の環境に置き、上記体部の標準温度からの上記体部の温度変化を生成する段階と、

(b) 上記温度変化が上記体部に生成された後で上記体部を通して上記近赤外吸光度測定値の少なくとも1つを得る段階をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

72. 血液の既知の性質の未知の値の測定のための近赤外線分析装置を校正するための方法であって、

(a) 第1の所定の時間間隔で所定の期間にわたって複数の血液サンプルを被験者からそれぞれ採取してそれぞれの血液サンプルについて上記既知の性質の値を得ることと、

(b) 第2の所定の時間間隔で上記所定の期間にわたって上記被験者の体部を通じた近赤外吸光度測定値を得て、上記測定値を記録することと、

(c) 上記近赤外線吸光度測定値を用いて上記血液サンプルのそれぞれで上記既知の性質の上記値のそれぞれを線型補間するための方法を用いる校正回帰分析を実行して上記被験者のために上記近赤外線分析装置を校正することを含むことを特徴とする方法。

73. 被験者の体部に存在する血液被分析物の非侵襲的測定のための近赤外定量分析装置であって、

それぞれに少なくとも1つの校正定数を保存し上記分析装置が作動する以前に合致しなければならないようにしてあることを含むことを特徴とする請求の範囲第58項に記載の分析装置。

60. 音声による動作指示と上記第2の信号に対応する音声出力を提供するための音声合成手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

61. 上記処理装置手段は上記第2の信号における偏向偏位を自動的に補正するための手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

62. 血糖測定用の近赤外線分析装置を校正するための方法であって、

(a) 被験者から複数の血液サンプルを所定の期間の間第1の所定の時間間隔でそれぞれ採取し上記血液サンプルのそれぞれについて血糖値測定を行なうことと、

(b) 上記被験者の体部を通じて所定の期間の間第2の所定の時間間隔で近赤外線吸光度の測定値を得ることおよび上記測定値を記録することと、

(c) 上記血液サンプルの血糖測定値を上記近赤外線吸光度測定値で線型補間するための手段を用いる校正回帰分析を実行して上記被験者のために上記近赤外線分析装置を校正することを含む方法。

63. 上記第1の所定の時間間隔がおよそ10分からおよそ20分の間であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

64. 上記第2の所定の時間間隔がおよそ1分からおよそ3分の間であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

65. 上記所定の期間がおよそ45分からおよそ90分の間であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

66. 上記所定の期間がおよそ60分であることを特徴とする請求の範囲第65項に記載の方法。

67. 上記第1の所定の時間間隔がおよそ15分であることを特

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液中に導入するための近赤外線エネルギー供給源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から放射される近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近接させ隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の上記血液中に存在する上記被分析物の量を表す第2の信号に処理するための処理手段を含むことを特徴とする装置。

74. 被験者の対部内に存在する血液被分析物の非侵襲的測定のための近赤外線定量分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液中に導入するための近赤外線エネルギー供給源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から放射される近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近接させ隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の上記血液中に存在する上記被分析物の量を表す第2の信号に処理するための処理手段と、

(e) 上記導入手段と上記検出手段と上記処理手段を格納するための筐体手段と、

(f) 上記筐体手段に嵌合し上記第2の信号を含むデータを保存するためのメモリー手段を含む置換自在のカートリッジ手段を含むことを特徴とする装置。

明 細 書

血糖値の非侵襲的測定

技術分野

本発明は血液分析の非侵襲的定量的測定のための器具および方法ならびに装置に関する。本発明はさらに血糖の非侵襲的定量的測定のための装置ならびにその方法に関する。より特定すれば、本発明は特定の患者に関するデータを含む交換自在なカートリッジを含む手持ち式血糖分析装置を提供するものである。本発明はまた血液検体分析用の近赤外測定装置のための個別校正法を提供するための方法にも関連する。

背景技術

血液の化学的成分に関する情報は人間および動物相方の健康状態を評価するために広範囲に使用されている。例えば、血液の糖含有量の分析は代謝の現在状態の指標を提供する。血液の分析はまた、各種の物質の正常値以上または以下の検出により、ある種の疾病および機能不全の存在の直接的指標も提供する。

血中化学物質を測定する通常の方法は血液試料（例えば5-10 ml）を採取し、1つまたはそれ以上の標準化学検査を行なうことによる。この種の検査は多少高価で血液を採取するために熟練した技術者の一群と化学検査を実行するために熟練技術者の別の一群を必要とする。さらに、血液検査の結果は数時間以内に利用することが出来ない場合も多々あり、時として数日を要する。

最近では、代替技術形式（すなわち自己包蔵機器）が比較的迅速な多数の血液検体のスクリーニングのために導入された。このような機器は一般に微量の血液サンプル（およそ0.25 ml）を「手指穿刺」によって使用する。この少量の血液サンプルを化学処理した担体上に配置し、機器に挿入する。このような機器は通常個別の

分析（例えば血糖値）または複数の分析を短時間で提供する。このような形式の機器は残念ながら極めて高価、すなわち数千ドルの価格範囲にある。

糖尿病の人のために血糖値を測定する目的専用に第3の種類血液分析器が利用可能となっている。この技術もまた手指穿刺によって得られた少量のサンプルを使用し、サンプルを化学処理した担体上に配置して可搬型で電池で動作する機器に挿入する。一般にこうした機器は単一の機能、例えば血糖値の測定を提供する。このような専用機器は比較的安価（300ドルまたはそれ以下が一般的）であるが、使い捨て担体の「スティック」のコストは無視できない。ある種の糖尿病症例では毎日血糖分析を4回またはそれ以上行なわねばならないことがあり、1年間にわたる経費は相当な額に上る。

現在の血液分析システムでは分析を実行する前に人体から血液を採取する必要がある。この血液採取の必要がこうした検査の用途を制限している。自分の血糖値を知ることに興味を抱く多くの人にとって手指の穿刺または血液サンプルの穿刺針で採取されるのは好ましいことではない。この血液サンプル採取を受けることの嫌悪または不安は、感染の可能性や不快（舌痛）および一般的な患者の心配に由来する。

よって、基本的に従来の血糖検査と同等の正確度を提供し得るような非侵襲的分析機器ならびにその方法の大いなる必要性が存在する。さらに、糖尿病患者の血糖測定のための非侵襲的で安価な方法の必要性も存在する。

近赤外線（本明細書では単に「近赤外」とも呼称することがある）定量分析は穀物、油料種子、およびその他の農作物の化学的組成の分析のために農学分野においては広汎に使用されている。一例を挙げると、微粉に磨砕した種子および穀物の表面から反射する近赤外エネルギーは蛋白ならびに水分含量についての情報を提供する。近赤外定量分析の一般の導入については、ロバート・D・ローゼンタ

ール（Robert D. Rosenthal）により1977年度米国穀類化学学会年次総会において発表された「近赤外定量分析の導入（An Introduction to Near-Infrared Quantitative Analysis）」を参照されたい。近赤外技術は、ロバート・D・ローゼンタール（Robert D. Rosenthal）が1986年日本食品科学研究所で講演した「穀物および食品用非破壊近赤外測定装置の特性（Characteristics of Non-Destructive Near-Infrared Instruments for Grain and Food Products）」において議論されているようにサンプルを通過する光の透過を用いることによって全く非破壊的な測定を可能にするように拡張されている。この透過法ではサンプルを数回に磨砕する必要性が回避されるが、2つの対抗する表面への到達が利用し得ない用途には適合しない。

この透過法の1つの実施例は1986年の米国特許第4,621,643号（ニュー・Jr.ら（New, Jr. et al.）に用意され、ここでは動脈内酸素飽和度と心拍数を測定するために光学式オキシメータ装置と関連している。光エネルギーは人体の末梢部、例えば手指を通過し、光源と対抗する末梢部の一側に位置する検出部を刺激する。心拍数と酸素飽和度は選択した波長における光の減衰係数から計算される。

近赤外相互作用を使用する近赤外定量分析のもう1つの方法が人体の脂肪含量を非侵襲的に測定するために開発された。この方法は米国臨床栄養ジャーナル誌（The American Journal of Clinical Nutrition）第40巻、1984年12月号、1123-1230ページのジョン・A・コンウェイら（Joan M. Conway et al.）による「人体組成推定のための新しい方法：赤外線の相互作用（A New Approach for the Estimation of Body Composition: Infrared Interaction）」に詳述されている。この非侵襲的技術において、光学的エネルギーを顔に導入し得るようになるための小さな光学的探触子がピンセット上に配置されている。人体全体の体脂肪率は光

入射点に隣接した領域から戻ってきたエネルギーのスペクトル変化を測定することで求められる。

近赤外血糖測定装置の制約は、それぞれの装置がそれぞれの個々の利用者にあわせて個別に校正される必要があり得ることである。個別の校正の必要性はエネルギー吸収に変動をもたらすようなそれぞれの個人における水分レベル、脂肪レベル、蛋白レベルの異なる組み合わせに由来する。体内のグルコース量はその他の成分の100分の1以下であり、人々の間に存在するこれらの構成成分の変動が蓄一的校正を好ましくないものとなっている。

近赤外血糖測定装置を個別に校正するための現行の方法は、被験者から血液を採取し、その血液の血糖値を自動測定器に測定させる必要があるような試験管内（in vitro）技術を用いることである。試験管内測定は商業的に入手可能なバイオステータ（Biostatator）または実験用コワルスキー（Kowarski）連続モニターのいずれかで通常行なわれる。上述の測定装置のいずれも被験者に挿入するカテーテルと1ないし2時間間隔で採取した血液が必要である。こうした方法は実用的ではあっても、この方式で装置を校正し得るだけの充分な時間と場所と機材を保有することに医師と医療施設の側での大きな負担がかかる。

よって、個々の利用者が簡単かつ高信頼性で近赤外装置を個別に校正し得るような技術の必要性が大きく存在する。

発明の開示

本発明において、血糖値を測定するための近赤外定量分析装置は被験者の人体部分に存在する血液内に近赤外エネルギーを導入するための手段と、被験者から戻ってくる近赤外エネルギーを検出するための手段と、検出したエネルギーに相当する電気信号を被験者の血液中に存在するグルコース量を表す読み値に変換するための手段と、導入手段および検出手段を被験者の人体部分に隣接して位置さ

せるための手段を含む。

本発明はまた血糖の近赤外定量分析のための方法も提供し、これらの方法には被験者の人体部分内の血液に近赤外エネルギーを導入する段階と、被験者から放射される近赤外エネルギーを検出して、上記放射エネルギーの検出によって電気信号を検出器が提供する段階と、上記電気信号を処理して血液中に存在するグルコース量を表す第2の信号を提供するための段階を含む。本発明のこれらの方法の幾つかは近赤外放射の原理を用い、またその他は近赤外相互作用の原理を用いている。

本発明の別の態様では、血糖測定用近赤外定量分析装置は血管内に存在する血液内へ近赤外エネルギーを導入するための手段と、上記血液との相互作用のあとの近赤外エネルギーを検出する段階と、導入するための手段と検出するための手段を被験者の血管上に位置決めするための手段を含む。

本発明のこの態様はさらに、近赤外エネルギーが被験者の静脈または動脈内に導入され、血糖と相互作用を起こし、被験者から放射される近赤外エネルギーが検出器によって検出され、検出器は電気信号を提供し、上記信号が処理されて、血中のグルコース量を表す読み値を提供するようになった方法と関連する。

本発明のこの態様はさらに、被験者の静脈または動脈上に1つの位置の印をつけ、ついで近赤外分析装置を上記目印と位置合わせして正確に測定装置を位置決めするための手段ならびにその方法とも関連する。

本発明のさらなる態様は、血液を含む人体部分を通過する近赤外線透過による血糖測定のための装置に関し、本装置は近赤外エネルギーを人体部分の一方の側面に導入するための手段と、人体部分の対向する側面から放射される近赤外エネルギーを検出するための手段と、近赤外線導入手段および検出手段を人体の対向する側面に配置するための手段を含む。

近赤外血糖測定値を得ながら特定個人の皮膚温度の変化を生成することよりなる。特定個人の皮膚温度はこれによって校正の過程の間有意義な温度範囲を有するように規制される。

図面の簡単な説明

図1は本発明にかかる近赤外定量的血液分析装置の部分的略立面図である。

図2Aおよび図2Bは近赤外定量分析装置の別の実施例の部分的略立面図である。

図3は図1に図示した装置で使用するための位置決め装置の立面図である。

図4は本発明の方法を実施するための1つの実施例である。

図5Aおよび図5Bは光路中にフィルターを挟むための2つの周知の構成法を図示したものである。

図6は波長に対して $\log(1/I)$ のプロットである。

図7は相関係数対波長のプロットによる波長検索調査を図示したものである。

図8および図9は第1の導関数式について相関係数対波長のプロットを図示したものである。

図10および図11は第2の導関数式について相関係数対波長のプロットを図示したものである。

図12は波長対 $\log(1/I)$ のプロットで水による近赤外線エネルギーの吸収を示す。

図13は波長対 $\log(1/I)$ のプロットで水の帯域をまたぐ2つの測定波長を表す。

図14は温度で変化する水のエネルギー吸収を示す。

図15は体内での近赤外エネルギーのグルコース吸収の異なるスペクトルを示す。

図16は相対波長のプロットで線型回帰式の温度の項の影響を

本発明のこの態様はまた、血液を含む人体部分を通過する近赤外線透過による血糖測定を行ない、人体部分の対向する側面から放射される近赤外エネルギーを検出し、血糖値を計算するための方法に関する。

本発明の別の態様において、近赤外線定量分析装置は、血液を含む人体部分を通過する近赤外線の透過による血糖測定のための手段を含み、この装置は人体の一方の側面に近赤外エネルギーを導入するための手段と、人体部分の対向する側面から放射される近赤外エネルギーを検出するための手段と、近赤外線導入および検出手段を人体部分の対向する側面に配置するための手段を含む。

分析装置は基幹部ユニットおよび基部ユニットと係合する交換自在なカートリッジ手段を含む軽量の可搬型装置よりなる。交換自在なカートリッジは特定症例および特定の基部ユニットに関するデータを保存するためのメモリー装置を含み、分析装置用電力供給源を含んでもよい。交換自在なカートリッジに保存されるデータは一連のグルコース読み値と個々の利用者について個別の校正がなされた校正定数を含むことがある。

本発明のさらに別の態様では、血糖値測定のための近赤外装置用に個別の校正を提供するための安価な方法ならびに手段は所定の時間間隔かつ所定の時刻に特定の個人から複数の血液サンプルを取得することを含む。それぞれの血液サンプルについての血糖測定が得られまた近赤外装置内に入力される。非侵襲的近赤外光学的吸収率測定法は第2の所定の時間間隔で特定個人の人体部分を通し付随して行なわれ、分析装置内に記録される。校正の回帰分析は近赤外光学的測定法による血液サンプルの血糖測定を線型補間するための手段を用いて実行され、特定個人について近赤外装置を個別に校正する。

本発明のさらに別の態様は、特定個人の皮膚温度の変化に由来する校正エラーを補償するための方法に関する。本技術は、非侵襲的

表す。

図17は中間波長と相対波長「A」および「B」の間の間隔のプロットである。

図18Aから図18Dは相対波長の曲線の形状に対応するピーク群を表す。

図19は本発明の別の実施例による非侵襲的血糖測定装置を示す。

図20は本発明の別の実施例による非侵襲的血糖測定装置を示す。

図21は本発明の別の実施例による手持ち式非侵襲的血糖測定装置を示す。

図22は図21の非侵襲的血糖測定装置の底面図である。

図23は本発明による置換自在のカートリッジの模式図である。

図24Aから図24Dは標準的検査による血糖値と近赤外測定装置による血糖値のプロット図で、潜在的な過剰補間誤差を示す。

図25Aから図25Bは血糖測定装置用の異なる寸法の指挿入部を示す。

図26は本発明の1つの実施例による干渉型非侵襲的血糖測定装置を示す。

図27は図26の干渉型装置の側面図である。

図28は本発明による血糖値測定のための近赤外分析装置を個別に校正する方法を示す流れ図である。

図29は本発明の別の態様による個別校正用装置の略図である。

図30は本発明の別の態様による個別校正用装置の略図である。

図31は温度の関数としての水による近赤外エネルギーの吸収を示したグラフ図である。

発明を実施するための最良の形態

1つの好適実施例では、本発明は光の干渉の原理を用いて、動脈または静脈の近傍の皮膚表面上に光学的送信機と検出器を配置することにより非侵襲的に血糖値を測定する。これ以外の方法としては、

本発明は非侵襲的血糖測定のために比較的均一で豊富な血液量を持つ人体の一部を通しての光の透過の原理を用いている。

一般に、人体の動脈および静脈は侵襲の危険性からこれらを保護するために人体内の深い部位に隠されている。しかし、人体のある種の部位において、このような血液を循環する血管は皮膚表面に近接した部位に存在している。特に静脈についてこのことが言える。こうした部位の幾つかの例としては肘の関節部、手首、手背、および耳葉がある。血糖濃度は静脈と動脈で比較的安定しているもので、いずれを用いても有効な測定値が得られる。しかし、静脈が一般に皮膚表面に近い位置に存在していることから非侵襲的測定には通常これらが使用される。

指先は近赤外光による血液測定を実施するために特に好適なもう1つの部位である。血液の供給は指先内部に均等に配分され、従って近赤外光光源または検出器の位置の多少の変動は測定の結果に重大な影響を及ぼすことはない。

近赤外線干渉型分析技術を使用する本発明の1つの実施例では、1つまたはそれ以上の注目する波長を中心とする帯域にある近赤外光エネルギーが皮膚を透過し結合組織を透過して被験者の血管内に進入する。被験者の血管からのエネルギーの放射の一部が検出器によって検出される。検出器が生成した信号の増幅を行ない、増幅された出力が出力信号へと処理されることによって被験者の血中における血糖レベルが示されることになる。出力信号は表示装置を駆動して血糖量の視覚的表示を提供する。

近赤外線干渉型分析技術を使用する本発明の別の実施例では、1つまたはそれ以上の注目する波長を中心とした帯域にある近赤外光エネルギーが被験者の血液を含む人体部分を透過する。一般に近赤外線光源の対向する側面から、近赤外線エネルギーが被験者から放射され、検出器によって検出される。この後検出器の検出した信号の増幅を行ない、増幅された出力が出力信号として処理されること

ある。こうしたIREDのうちの2つ16と16'は図1に図示した実施例において視認可能である。複数のIREDを使用する別の実施例において、3つ、4つ、またはそれ以上のIREDを点光源手段として使用することがある。

それぞれのIREDの精密な特性あわせと整列を行なう代わりに、赤外線発光ダイオードとレンズ12の間に帯域幅の狭いバンドパス光学フィルター（図1で模式的に図示してある）を提供することが可能である。本実施例において、フィルター23はそれぞれのIREDとレンズ12の間に位置し、それぞれのIREDからでてくる近赤外放射を濾過し、これによって所定の波長の近赤外放射の狭い帯域がフィルターおよびレンズ12を通過できるようにしている。狭帯域バンドパス光学フィルターの使用で使用する特定の赤外線発光ダイオードの中心波長とは無関係に特定の波長選択が提供される。測定はIREDの電力半値幅内部でまたはこれ以外では米国特許第4,286,327号に開示されているようにIREDの電力半値幅の外で行なうことが出来る。図5Aおよび図5Bでは、光路中にフィルター23'および23''をそれぞれ中間配置するための2つの別の既知の設定を図示している。図5Aおよび図5Bにおける光源はそれぞれ電球17または17'、または1つまたはそれ以上のIREDのいずれかとみなすことが出来る。

図1で模式的に図示し参照番号28で示してある光学的検出器は、腔体20の第2の区画40の底部側位置42内に配置してある。内壁22は検出器28と照明部30の中間に配置してあり、これによって点光源手段および/またはレンズ12からの近赤外線放射が直接検出器28へ回り込むのを防止する光学的遮蔽マスクを提供している。近赤外光学検出器28はこれによって近赤外線放射が検出されたときに電気信号を生成する。

光学検出器28は適切な電気的接続手段33によって電気信号増幅器32の入力へ接続される。増幅器32は安価な集積回路(IC)

によって被験者の血中の血糖量が示されることになる。

近赤外線の干渉を使用する1つの実施例において、近赤外線光源、送信装置、検出器、増幅器、データ処理回路および読取装置を含む分析装置全体は軽量の手持ちユニット内部に含まれている。図1を参照されたい。ユニットの1つの区画内に配置された赤外線発光ダイオード(IRED)は所定波長の近赤外線エネルギーを例えば手首の表在静脈へ送信するように焦点調節されている。近赤外エネルギーは静脈血の構成成分と相互作用を起こし、静脈から再放射される。ユニットの第2の区画内に収容された検出器は発光部からある距離(1)だけ離れて静脈に沿って配置され、このエネルギーを回収する。検出された信号は増幅された血中のグルコース量を表す信号にデータ処理される。この信号が技術者による記録または医師または被験者による直接分析のために読取装置(デジタル読取装置であることが望ましい)へ供給される。

ローゼンタール(Rosenthal)の米国特許第4,633,087号に開示された光学的プローブおよび付属装置などのその他の近赤外装置は、近赤外線の干渉を用いて血糖値を定量的に測定する本法の実現において有用である。

本実施例は利用者が上述の干渉装置を正確に静脈に沿って位置決めできるようにするのに特に適した位置決め装置を使用することも可能である。位置決め装置により皮膚に目印をつけて同一位置から反復測定を確実に行なえるようになすことが出来る。

図1に図示した軽量の手持ち型干渉分析装置10において、装置10の第1の区画30内に位置した注目する所定の帯域内の少なくとも1つの近赤外エネルギー点光源を提供するための1つまたはそれ以上の手段が含まれる。近赤外点光源手段は、点光源手段から放射される近赤外エネルギーが窓14を通してレンズ12により被験者の皮膚上に合焦されるように位置している。近赤外点光源手段は1つまたは複数の赤外線発光ダイオード(IRED)を含むことが

ある。信号増幅器のことがあり、近赤外エネルギーが検出器に入射する際に生成される信号を増幅する。増幅器32の出力は制御装置/データ処理装置および信号を読み取り装置36へ提供する表示駆動回路34へ供給される。読み取り装置36は被験者の血中に存在するグルコース量を直接表示するためのデジタルディスプレイを有することがある。

図1の実施例は検出器28からの所望の近赤外エネルギー以外を遮蔽するための光学的フィルターを含む。フィルター29および窓14は被験者の皮膚と直接接する位置に配置される。光学的に透明な窓をフィルター29の代わりに使用することが出来、所望すれば窓開口部14の代りとなすことも出来る。

前述のように、図1に示した実施例は定量的分析のために近赤外干渉の原理を使用している。干渉において、光源からの光は不透明な部材によって検出器から遮蔽され、被験者と相互作用した光だけが検出されるようになしてある。

使用において、分析装置10は平坦な底部表面が被験者手首の表在静脈直上の皮膚の上に載るように位置する。装置から放射される選択した波長の光が被験者の静脈血と干渉し、検出器28によって検出される。検出器28は電気信号を生成し、これが上述のように処理されることになる。

正確な分析は使用者が手首の表在静脈の直上に発光部と受光部の検出フィルター(または窓)を配置するとき容易に行なわれる。図3に図示した位置決め装置はこの手順を簡略化するものである。装置50は、例えばプラスチック素材などから製作され、図1の分析装置10の長さLと等しい全長Lを有している。2つの穴51が装置に存在し、これらは図1の14および29と等しい位置で、中央線52上であって、図1の対応する距離1だけ離れた距離1に存在している。穴51により表在静脈の観察が可能になる。装置を手首の上に載せ、静脈がそれぞれの穴51の中心に来るようになしたと

き、手首に刻印53の位置で目印がつけられる（例えばフェルトペンなどを用いる）。位置決め装置をこの後除去し、分析装置に置き換えることで静脈上に機材が正確に配置されることになる。

本発明の方法を実現するための別の手順は、図4に示すような光ファイバー光プローブの使用により遂行される。これらのプローブは、グルコース分析のために信号を処理するのに適した商業的に利用可能なTREBOR-70走査分光光度計などの近赤外分析装置と接続される。プローブ60が表在静脈の直上におかれ、所望の波長の近赤外線エネルギーが放射される。近赤外線エネルギーが血液成分と干渉し、第1のプローブ60と短い距離1だけ離れて静脈上に置かれた第2のプローブ62によって回収される。分析装置に付随する検出器は電気信号を提供し、上述のようにこれが処理されて血糖値に関する定量的情報が明らかになる。

血糖レベルの正確な定量的分析は干渉および放射双方の技術を用いてさまざまな波長でなし得ることが分かっている。図2Aおよび図2Bに図示した本発明の好適実施例に置いて、近赤外光エネルギーは被験者の手指を透して放射され、しかるのちに光学的検出器によって検出される。上述の好適実施例におけるのと同様に、測定波長の組合せはグルコースの吸収が極大となり、例えば水、脂肪、蛋白質による邪魔な吸収の影響が除去されるように選択される。

図2Aに図示した実施例において、近赤外線プローブ100は被験者の指F上に配置するのに適しておりこの特定の実施例に置いては上部鏡110内に配置された少なくとも2つのIRED116からなる近赤外光エネルギーの点光源手段を含んでいる。それぞれのIREDは狭帯域バンドパス光学フィルタ123と対をなし、不透明な光隔壁119により光学的に分離されている。内側に向いた鏡110の表面には被験者の指に向かって配置するための任意の光学的に透明な窓114が用意される。

上部鏡110は軸111の周囲を下部鏡120に向って可動し、

スプリング112が上下の鏡を同じ位置に保持するために供用される。光学検出器128は下部鏡120で近赤外光源116に対向するように配置される。検出器は光学的に透明または消耗する近赤外光を通過させながら妨害光を排除するようないずれかの素材から構成できる。指止め103が被験者の指をプローブ100内部の適切な位置に配置し保持する補助をなす。鏡のそれぞれには光を遮蔽する隔壁113（図2Aでは輪郭で図示している）が用意されて周辺の光がプローブ内に入射するのを阻止している。

本実施例において、IREDがパルスされる、すなわち連続的に起動されると、検出器128が何らかの1つの時刻にIREDの1つだけから放出された光を受信する。このパルスIRED技術は本開示の参照に含めている米国特許第4,286,327号に詳述されている。その他の同様な実施例において、実質的に同一の中央波長出力を有する一群のIRED（および光学的狭帯域バンドパスフィルタ）をパルスすることもできる。

プローブ100は図2Aで模式的に図示した処理ユニットと電気的接続される。処理ユニットは図1の実施例との関連において詳述したような電力供給部、信号増幅部、データ処理部、および表示回路を内蔵し、近赤外分析装置における標準となっている。

図2Bにおいてさらに別の実施例を示す。個々ではプローブ100は光学的窓129の背後に設置した一定出力の単一のIRED116を含む。指を透して放射される光は、透明または透光性の材料から製作されている光路ファンネル112Aによって集められ、複数の検出器128によって検出される。検出器は不透明な光隔壁119によって相互に光学的に隔離されている。それぞれの検出器は狭帯域光学バンドパスフィルタ123と対をなし、またこれによりこのフィルタの狭い波長域内の光だけを検出するように設定されている。

近赤外線点光源手段116は既知の帯域および中央周波数出力の

1つまたはそれ以上のIREDからなるか、または上述のように、注目する波長だけの検出を行なえるようになるために光路中に狭帯域光学バンドパスフィルタを含むことが出来る。複数波長を放射分析に使用することが出来る。連続して照明されるように用意された複数のIREDを経由して生成することが出来る。もう1つの方法としては、図5Aおよび図5Bに示してあるように光路中を機械的に移動可能な複数の帯域フィルタを有する単一のIREDを使用することである。第3の方法としては、複数の所望の波長を発光可能な単一のまたは単一群のIREDと、それぞれの検出器にそれぞれのフィルタが付随するようになった複数の光学フィルタを使用することである。2つ、3つ、または4つの狭帯域波長を発光する単一のIREDは商業的に利用可能である。

使用において、被験者の指をプローブ100の鏡110の間に挿入する。近赤外光エネルギーが点光源手段から放射され、指を透して伝達され、光学的検出器128によって検出される。検出器によって生成される電気信号は線130を経由して制御装置/処理装置ユニット150へ転送され、ここで信号が増幅され、後述の適切なアルゴリズムを使用してデータ処理される。血糖レベルはデジタル表示装置を含むことが望ましい読取装置上に表示される。

正確な血糖濃度の測定は、次に示すような単一の変数項だけを用いる近赤外定量分析用アルゴリズムを使用して行なうことが出来る；

近似の第1の導関数アルゴリズム

$$C = K_0 + K' [\log 1/I_e - \log 1/I_s]$$

近似の第2の導関数アルゴリズム

$$C = K_0 + K' [\log 1/I_s - 2\log 1/I_e + \log 1/I_c]$$

正常化した第1の導関数アルゴリズム

$$C = K_0 + K' \frac{\log 1/I_s - \log 1/I_c}{\log 1/I_e - \log 1/I_s}$$

正常化した第2の導関数アルゴリズム

$$C = K_0 + K' \frac{\log 1/I_s - 2\log 1/I_e + \log 1/I_c}{\log 1/I_e - 2\log 1/I_s + \log 1/I_c}$$

ここでCは血液中のグルコース濃度、 K_0 は捕捉定数、 K' は変数項の斜辺の傾き、また $\log 1/I$ 項はそれぞれ特定波長での光学的密度(OD)値を表している。図6において、ある被験者についての吸収曲線全体の例を示し、ここでは上述のアルゴリズムについての $\log 1/I$ (0.D.)値をプロットしてある。図6において、光エネルギーは測定する成分に比例して波長Bで吸収され、また光学エネルギーは測定する全物質に比例して波長Eで吸収されている。点151および152は第1の導関数の中点である。例えば波長Gと波長Hの間の距離はここでは2つの波長間の「間隔」と称することにする。同一の波長を中心とする複数の波長の対が、上述のアルゴリズムにおいて使用可能であることが分かっている。これらのアルゴリズムは当業者によって適切なマイクロプロセッサ回路内に容易にプログラムされるものである。これらの単一変数項の方程式の使用は、装置の構成を単純化することが出来るため、またこれによって低価格の装置の製造が可能になるため、高度に望ましい。

捕捉定数 K_0 および傾きの定数 K' は個々のユニットを個別に構成することによって求まる。

利用可能な近赤外標準アルゴリズムの別の組みは多変量回帰項の使用に関連する。こうした項は独立した $\log 1/I$ 項であるか、または正常化した分母を伴うまたは伴わない第1または第2の導関数項の複数からなることがある。こうした多変数項はさらなる制度を提供し得るが、校正にかかる費用が高くなり機材がより高価になる。

被験者についての複数の物理的パラメータに関するデータも、本発明の血糖測定の正確度を向上させるため、先行する米国特許第4,633,087号のように、近赤外相互作用の多波長測定と組み合わせ使用することが出来る。

グルコースの吸収を強調し考え得る妨害吸収を排除するような波長の組合せの選択はコンピュータ検索の研究により実行可能である。一般に、波長の適切な組合せには、血糖に感受性の高い波長を少なくとも1つと、血糖に感受性のない(基準波長)波長を少なくとも1つ含むことになる。以下の例では波長検索研究の結果を示すが、これらは目的を例示するためだけに用意したものであり、制限する意味合いに解釈すべきものではない。

例I

図7は相関係数と、上述した第1の近似導関数アルゴリズムを用いる検索研究からの波長データを対応させて示したもので、980±(プラス側とマイナス側)35nmの波長の対の使用が、これら2つの波長で血糖と近赤外エネルギーの吸収の間に高い相関をもたらすことを示している。図7では、GおよびHが図6に示したとおりでそれぞれ945nmおよび1015nmに等しいような上述の第1の近似導関数アルゴリズムを使用している。よってこの例での「間隙」は70nm(1015nm-945nm)である。検査したサンプル数はこの例において30だった。第1の近似導関数アルゴリズムにおけるKの値は196.9、またK'については4.802.6だった。この例では、標準偏差が13.54、また相関は+0.948だった。図7の参照番号154は70nmに等しい「間隙」で「平滑化」係数41の波長Hでの候補範囲を示す。「平滑化」は光学フィルターの出力半値幅で得られる結果を模倣するための走査分光光度計から得られたデータの歪みである。「平滑化」には、注目しているそれぞれの波長の上下で等しい数の波長におけるlog 1/Iデータをとり、結果を平均化することからなる。よって「平滑化」係数41と云うのは注目している帯域以上で20波長または以下で20波長をとり、さらにそれぞれの注目している波長に加えたデータである。本発明の1つの実施例の例では、それぞれがおおよそ980nmから上下に等しい距離だけ離れた2つの周波数すなわ

ち980±xnmで表し得る周波数で近赤外エネルギーを提供するIREDを使用する。xの値はこれら2つの周波数がおおよそ980nmを中心としている限りにおいてさほど重要ではない。xについての適切な値は例えば10から40の間の数である。

例I.I

図8は上述の正常化した第1の導関数アルゴリズムの分子について適切な波長がおおよそ1013nm(すなわち980nm+35nm)であって、K=296.8、K'=-175.6、G-H間の「間隙」70nm、波長J:915nm、I-Jの「間隙」20nm、標準偏差=12.21、相関=-0.958(30例)である。

例I.I.I

図9は、分子に980nm±35nmの波長を用い、K、K'、G-H「間隙」、I-J「間隙」、標準偏差、相関、およびサンプル数が例I.Iおよび図8と同一であって、波長Hが1013nmの場合、上述の標準化した第1の導関数アルゴリズムの分母において使用するための中点波長を提供し得る多数の波長領域が存在することを示している。こうした波長領域の例は610nmから660nm、910nmから980nm、および990nmから1080nmの間に存在すると見られる。

例I.Vおよび例V

図10および図11は上述の正常化した第2の導関数アルゴリズムで使用するための最適な中央波長を示す。図10は相関係数と波長のプロットで、適切な分子中央周波数がおおよそ1020nmであることを示しており、ここにおいて、上述の正常化した第2の導関数アルゴリズムで、K=205.856、K'=356.457、A-B「間隙」およびB-C間隙=53nm、波長E:850nm、D-EおよびE-F間隙=88nmまた標準偏差=20.44(

47例)である。図11は分母の中央周波数おおよそ850nmが適切であることを示しており、K、K'、A-B間隙およびB-C間隙、D-E間隙およびE-F間隙、標準偏差、またサンプル数が図10と同一であり、波長Bが1020nmの場合である。

図2Aおよび図2Bに図示した近赤外伝達の実施例の正確度は指の厚みをパラメータとして含むようにアルゴリズムを変更することでさらに改善可能である。ランバートの法則により、エネルギー吸収は物体の厚みの2乗にほぼ比例する。被験者の指の厚みは、図2Aおよび図2Bに見られるように、プローブ100の隅の間にポテンショメータ40を設置することで量子化することが可能である。ポテンショメータの出力はデータ処理回路に電気的に接続され、指の厚みを表す。非線型ポテンショメータはその出力だけでT値を近似可能であり、そのため独立した2乗計算段階は必ずしも必要とされない。

測定波長の適切な組み合わせの選択は考え得る妨害吸収例えば水などによるものの識別および除去を考慮することが出来る。図12は近赤外エネルギーの最も強い吸収物質の1つであることを示している。この継承される強い吸収の効果は人体内の極めて高い水分含量によって拡大される(すなわち平均的な人でおおよそ80%である)。よって近赤外測定は脱水(例えば発汗)に起因する体水分の僅かな変化に基づくかまたは液体の過剰摂取によって歪曲されないように注意して実施されなければならない。

血糖を測定しようとする際にこの注意は特に重要である。これは血中のグルコース濃度が極めて低いため(平均して100ミリグラム/デシリットル)である。

上述した波長検索研究は、2つの測定波長の間の中間波長が水の「不応帯」(すなわち、水による干渉が最小となる)のおおよそ中央になるところで良好な測定が得られたことを示している(図7参照)。この理由は、これら2つの測定波長が水の「不応帯」をまたぎ、

これによって水含量の変化による誤差が最小限に押えられることによる。図13は水の不応帯をまたぐ2つの測定波長が血糖値と近赤外エネルギー吸収に高い相関を示す図7の波長の対に対応することを示している。

しかし、図14では水の吸収曲線が温度変化により変動するという周知の現象を示している。人体の異なる末梢における温度は、病氣、または冷たいまたは暖かい飲料/食物の摂取など各種の要因により変化することがあるので、波長の対が水の不応帯を跨ぐところで行なわれたグルコース測定における潜在的な誤差の可能性が過剰となり得る。

この潜在的な温度制限を克服するため、血糖測定に特に適していると思われるスペクトルの2つの領域が発見された。これらは水についての標準近赤外吸収曲線について図12で領域「J」および領域「K」で図示してある。領域「J」において、水の吸収曲線は1070nm付近で最小に到達する。この領域において、水の濃度変化はもっと長い波長のスペクトルにおけるどこよりも少ない効果を有することになる。

図15は人体におけるグルコースの有効スペクトルを図示している。このスペクトルは600から1100nmの範囲で1nm間隔で第2指(人差し指)遠心端をとって光学エネルギーを送出することにより得られた2つのスペクトルを減算して求めたものである。2つの走査はおおよそ1時間間隔をおいて行なわれ、この間に被験者がデキストロース濃縮溶液を飲用しこれによって血糖濃度を上昇させている。よって、図15のスペクトルの差は主としてグルコースによるものである。

本図に示したように、850から900nmの間に起こるグルコースに起因する広汎な吸収と1050nm付近で発生するもう1つの吸収が存在する。その他の吸収も発生しているが、これらは明確には定義されない。

およそ1050nmで発生するグルコースの吸収はおよそ1070から1100nmの間で負の傾斜を作る(図12の領域「J」参照)。この負の傾斜は2つのlog I/I₀測定、例えば一方を約1070nmで、また他方を1090nmとして用いることにより測定されるもので、水の吸収曲線の最低点(すなわち図12の領域「J」)とうまく一致している。従って、人体の水分量の変化はこの領域におけるグルコースの読みに最小限の影響しか有していないことになる。

上述のように、近赤外での正確度に影響するパラメータの1つは測定される被験者の温度変化である。手指温度とグルコース濃度の間には実際の関連性がほとんど見られないようだが、回帰式に温度項を追加することにより、相関係数に有意な改善が起ることが分かった。温度項は血漿濃度の正確な測定を提供すると見られる近赤外定量分析アルゴリズムのいずれかに追加することが可能で、例えば次のようにする:

$$C = K_0 + K_1 [\log I/I_0 - \log I/I_0] + K_2 T,$$

ここでCは血中に存在するグルコース濃度を表し、K₀は捕捉定数、K₁は変数項の傾斜、K₂は校正定数、log I/I₀項はそれぞれが特定波長における光学的密度(吸光度D₀)値、またTは光学的読み取りが行なわれる部分の人体の局部表面温度を表している。温度項Tは、または上述の3つ、4つ、または6つの波長でアルゴリズムに追加することもできる。

図16は線型回帰式に温度項Tを用いて領域「J」で得られた相関係数の改善を示している。領域「J」、1080nm付近における相関は全ての波長の最高ではないが、体内の水分量の変化により導入される潜在的誤差を考慮した場合特に商用機器で利用可能なレベルにある。

領域「J」帯に加え、領域「K」帯はグルコースで唯一の測定候補を提供している。図12は水の吸収曲線が780nmから810

nmまで有意な傾斜を有していないことを示している(領域「K」)。この水の「不応帯」は、この領域におけるグルコースの比較的急な傾斜により示されるように、グルコースを測定するために良好な波長領域を提供する(図15参照)。

図17はさらにこの領域「K」の独自性を示している。ここでは「中点」波長(すなわち、波長「A」から波長「B」の間の半分の波長)が間隔の寸法とは関係なく、基本的に一定のまま残ることを示している。これは「不応帯」(すなわち水による干渉がない)によるものである。この領域「K」の重要性はさらに相関係数が間隔の寸法に関わらず高値で安定(0.94から0.95の間)にあると言う事実によっても示されている。

近赤外分析の正確度に影響するもう1つのパラメータは測定機器内部の雰囲気温度の変化である。シリコン製の光学検出器(スペクトル範囲600から1100nmで選択される検出器)の出力が温度変化に極めて敏感なことは公知である。よって、「室温」の変化は測定の信頼性に負の影響を有する。回帰式に第3の項、すなわち雰囲気温度の項目を追加することによって、相関係数における有意な改善が見られる。雰囲気温度項は先に示した近赤外定量分析アルゴリズムのいずれにも追加でき、例えば次のようにする:

$$C = K_0 + K_1 [\log I/I_0 - \log I/I_0] + K_2 T + K_3 T_a,$$

ここで上述の各項は同一であり、K₃は校正定数、またT_aは測定機器内部の雰囲気温度を表す。雰囲気温度の項は上述のように3つ、4つ、または6つの波長でアルゴリズムに追加することも可能である。

好適実施例において、サーミスタを用いて機器の雰囲気温度を測定している。別の手段を使用することもできようが、サーミスタは電池駆動の機器で最も実用的な解決方法である。

血漿濃度の正確な測定は、2つ、4つ、または6つの波長のいずれかを使用する上述の適切なアルゴリズムのいずれかを用いて行な

うことが出来る。2波長モデルは最もコストの低い機器を提供するが、これは2つの光学測定だけがなされれば良いためである。2波長モデルの応用はさまざまな人のグループを反復検査することによって、例えば異なる人種、性別、体脂肪率、および糖尿病既往歴のないものなどによって、確認されている。これらの検査では高い相関係数が得られた(例えば、標準的な相関係数を越える0.93)。さらに、検査で最も高い相関係数を提供した波長「A」および「B」がそれぞれの人によって実質的に異なっていたことも示された。

それぞれの人における「波長の特異性」は個人の人体の組成成分から直接得られる。人体は大半が水(55ないし70%)、脂肪(5ないし40%)、および蛋白質(5ないし15%)から構成される。これら3つの成分を加算すると全人体成分の95%を超過する。水、脂肪、および蛋白質は全て強い近赤外線吸収体を有しているもので、グルコースの測定(人体の0.1%以下の濃度)はこれら主要な近赤外吸収による干渉を最小限に有する波長で行なわれる必要がある。

各個人は相対的体成分を有しているので、グルコースを測定可能な最小となる干渉点は人により大幅に異なる。ある場合において、この波長変化は50nmにも達することがある。以下に再現した表1および表2はこの相違を示すものである。表では3人の異なる被験者についての相関係数対測定波長を示している。AおよびBの間での10nmの一定の差は測定においても維持された。表1に示すように、被験者Aの最適な「B値」は820nmであったが、一方で被験者Bの最適な「B値」は790nmだった。また被験者Cの最適「B値」は840nmだった。

表1

図18A

半値幅15nmでの2波長モデル

被験者	R 相関	「B」 nm	間隔 (A-B)
A	.92	790	10
A	.95	820	10
A	.90	840	10
B	.93	790	10
B	.88	820	10
B	測定限界以下	840	10
C	測定限界以下	720	10
C	.88	820	10
C	.97	840	10

表2

図18B

半値幅=60nmでの2波長モデル

被験者	相関	nm	(A-B)
A	.93	790	10
A	.93	820	10
A	.91	840	10
B	.92	790	10
B	.89	820	10
B	.84	840	10
C	測定限界以下	790	10
C	.84	820	10
C	.86	840	10

表1の測定は光学的出力半値幅が約15nmの近赤外光減を用いて行なった。この出力半値幅は近赤外測定で一般的に使用されており、赤外線発光ダイオードの前面に狭帯域光学バンドパスフィルタを配置することによって提供され得るものである。

表2は表1と同一のデータであるが極めて広い出力半値幅を使用

していることが異なる。表2に示した半値幅はなんらの光学フィルターも使用しない赤外線発光ダイオードによってもたらされるそれに等しい(約60nm)。表2に示すように、これらの高帯域幅を用いることで被った正確度の不利益が存在する。しかし、この方法を用いると、光学フィルターを無視できるため低コストの機器の製造が可能となる。さらに、ある場合において、この正確度の不利益も許容し得るものであることは理解されよう。

先に提供したアルゴリズムにおいて、2つの温度項T、およびT_Aは独立したサーミスタによって測定し得るような光学的変数ではない。この理由から、定数K、およびK_Aは機器によって変動することはない。

本発明の1つの好適実施例において、非侵襲的血糖測定装置はそれぞれの個人の「波長の特異性」に由来する不正確性を補正して正確な血糖値測定を提供するように製作されている。図19に図示した軽量で持ち型分析装置200において、少なくとも近赤外エネルギーの点光源を1つ提供するための手段が含まれている。近赤外点光源手段は点光源手段から放射される近赤外エネルギーがレンズ212によって窓214を通り被験者の皮膚上に合焦するように配置されている。被験者から放射される近赤外エネルギーは窓215を通過して移動し、検出器228で検出される。検出器228は被験者の血糖値を計算する制御装置/処理装置250へ電気的に接続されている。これも図19に図示した本発明の1つの実施例において、血糖測定装置200は第1の部分210と第2の部分220が螺旋211により相互に旋回自在に接合されるように製作される。スプリング213は第1の部分210および第2の部分220を接続し、被験者の皮膚に対して装置を固定するのを容易になし、これによって検出器228を妨害する周辺の光を実質的に遮蔽している。

好適実施例において、近赤外点光源手段は6つのIRED216からなりうる(図19では2つだけ図示している)。それぞれのI

REDの中央波長は一定の波長で分離することが出来る。例えば1つのIREDは中央波長790nm、次が800nm、などである(すなわち中央波長が790nmから850nmとなる)。光源としてIREDを使用することで簡単に低コストの機器が開発可能となる。また、本装置は1つのIREDを含むだけで、光路中にそれぞれ光学フィルター23'および23''を中間配置する図5Aおよび図5Bにおける構成を使用してもよい。

複数のIREDを用いる本発明の好適実施例において、それぞれのIREDは順次パルスされる。図19に図示したように、マイクロプロセッサ250を持ちいてそれぞれのIREDを順次パルスする。マイクロプロセッサ250はまた機器を特定の個人向けに個別校正するためにも使用可能である。これは終夜禁食した後など低血糖時の人を測定することで実現される。その個人が例えばデキストロース溶液を飲用することによって血糖濃度を上昇させてから、再度測定を行なう。マイクロプロセッサはどの2つのIREDが最大長を提供するかを決定するために使用でき、これらのIREDをさらに続けてその個人でのグルコース測定に使用することが出来る。

しかし、さらに良い正確度が要求される場合、光学フィルターをIREDに使用することが出来る。こうした場合、複数の交換自在な光学フィルターを含む「フィルタートレイ」を医療従事者が利用できるようにすることが出来る。医療従事者は耐糖試験にあわせて使用可能な主装置を有することになる。この主装置は特定個人について最適波長を求めるために使用される。さらに、これでその個人についての機器の校正定数を求めることも同様にこなせる。

医療従事者は主装置で見つかったフィルターに対応する正確な光学フィルターを小型で可搬型の家庭用装置に配置することが出来る。これらの光学フィルターは上述の「フィルタートレイ」を用いて装置され、これによってその特定個人について家庭用装置がカスタム化されることになる。同様に、校正定数も医療従事者によって装置

内に入力されることになる。

本発明の別の実施例において、4波長モデルにより正確なグルコース測定検査が可能になり、またそれぞれの被験者ごとに波長を変更する必要のない大きな利点を有している。一組の波長が全ての被験者に適用可能である。

以下に再現した表3はこのモデルにおける候補波長の組合せの分りやすい一覧を示している。このデータ(同様に6波長モデルの候補)は別個の3人の個人についての実際の検査から求めたもので、被験者のうち2人は糖尿病患者だった。これらの検査は各被験者について最小限200回の別個の測定を含み、その間被験者の血糖は耐糖試験を実施することで大幅に変化した。これら被験者の多様性により、図示したデータは当然一般大衆の代表をなすものと信じられる。

表3

$\Delta OD / \Delta OD$; 全ての合理的候補 ($R > .8$)

選択基準: 3被験者で良好であるべきである。

「Rmin」は最低の個人の最低の相関係数

数値	間隔 「B」	級 (A-B)	領域	濃度	間隔 「E」	Rmin (D-E)
705	10	4	D	850	30	.91
711	20	4	D	850	10	.87
1091	20	3	A	850	20	.85
1087	20	4	A	860	10	.84
1090	20	3	A	870	10	.84
1088	20	4	A	880	10	.84
1088	20	3	A	890	10	.85
1092	30	3	A	700	10	.90
1089	20	4	A	710	10	.82
1092	20	4	A	730	10	.86

1089	20	4	A	740	10	.85
1090	20	3	A	750	10	.85
827	10	3	D	820	10	.90
678	10	4	D	820	10	.85
940	10	1	他	820	10	.89

1093	20	3	A	820	10	.88
837	20	4	D	830	10	.82
828	20	3	B	830	10	.85
942	20	1	他	840	20	.89
1091	20	3	A	830	10	.86

630	20	4	D	840	10	.83
60	20	1	他	840	10	.85
996	20	2	他	840	10	.90
1045	10	1	他	840	10	.82
1091	20	2	A	840	10	.88

819	20	3	B	850	10	.85
1088	20	4	A	850	10	.84
827	20	3	D	860	10	.85
1088	20	3	A	860	10	.99
1089	20	3	A	870	10	.85

数値	間隔 「B」	級 (A-B)	領域	濃度 「E」	間隔 (D-E)	Rmin
1089	20	3	A	880	10	.87
825	20	3	B	890	10	.84
1089	20	3	A	890	10	.85
825	20	3	B	900	10	.85
1089	20	3	A	900	10	.85
828	30	3	B	910	10	.83
1088	20	2	A	910	10	.86
837	30	2	B	920	10	.84
1088	20	2	A	920	10	.86
838	30	2	B	930	10	.87

1088	20	3	A	930	10	.85
820	10	2	B	940	10	.87
832	20	1	B	940	10	.87
837	30	2	B	950	10	.87
838	30	2	B	960	10	.84
838	30	2	B	970	10	.87
1091	20	3	A	980	10	.86
1091	20	2	A	990	10	.86
1091	20	3	B	1000	10	.86
819	10	3	B	1010	10	.81
1088	20	2	A	1010	10	.86
1088	20	2	A	1020	10	.86
1088	20	2	A	1030	10	.86
1088	20	2	A	1040	10	.86
1088	20	2	A	1050	10	.86
1088	20	2	A	1060	10	.86
705	20	4	C	1070	10	.84
1091	30	4	A	1070	10	.87
698	10	2	C	1080	10	.92
788	10	1	B*	1080	10	.93
791	20	1	B*	1080	10	.93
980	40	4	他	1080	10	.91
1091	10	3	A	1080	10	.87
1088	20	3	A	1100	10	.82

この4波長モデルで最良の波長の候補を選択することは必要な正確性の度合などの対立する考慮（例えば、大衆のスクリーニング検査用としては低い正確度も許容され得るとしても、これに比して糖尿病患者のインシュリン投与量を測定し制御するために必要とされる正確性は高度である）および製品コストなどの点脱的な装置設計のパラメータ（例えば、フィラメント型電球の高電力要求に代る光

源として低コストのIREDの応用性）と引き換えになる。さらに、誤った血糖の読み値に遭遇する危険性を最小限に抑えることも同様

に考慮される。
表3のデータは血中のグルコース濃度を測定するために主要な候補波長を提供するスペクトルの多数の異なる領域を示している。特に同定されるのは：およそ1076から1086nmのスペクトル範囲を包含する「領域A」、およそ809から823nmのスペクトル範囲を包含する「領域B」、およそ693から701nmのスペクトル範囲を包含する「領域C」、およそ614から628nmのスペクトル範囲を包含する「領域D」である。

上記で確認された波長は表3の「A」および「B」波長の間の中点波長または半分の点を表している。さらに、表3でその他の候補としてこれも実用的な中点波長を見つけれられる。これらの波長は「その他」として同定され、また以下を含む：671nm付近、782nm付近、および1040nm付近。

さらに、「級」の列は分子のうちの「B」値が変化することで相関対波長の曲線のピークの形状に対応する。図18Aから図18Dは相関対波長の曲線の形状に対応するピークの級を明示したものである。図18Aは「1級」にあり、 $\log I/I$ 値が本質的な状況を意味する小さな波長誤差に対して基本的感受性がないことを示している。図18Bは「2級」のピークが光学フィルターの中央波長における標準商用許容誤差を認めている（プラス/マイナス2ナノメートル）。図18Cは「3級」ピークが光学フィルターの中央波長での標準商用許容誤差より狭い必要があり得ることを示す。およそ ± 1 nmの許容誤差がこの級では必要とされる。この狭い許容誤差はおそらく2ないし4乗に比例してこうした光学フィルターのコストを上昇させる。図18Dは「4級」において測定は波長誤差に過敏であり、事実上正確な波長を提供するような光学フィルターが必要となることを示している。小さな誤差は測定の正確性に対し有意

な負の影響を有する。こうした光学フィルターを提供するコストは「3級」以上のフィルターで10乗に比例して増大し得る。

表3に詳述した分母の間隔（すなわちD-E）は単なる代表値である。近赤外定量測定において習慣となっているように、分母の間隔は全相関関数に不当な衝撃を与えることなく実質的に増加し得る。よって、利便のためだけに、およそ10nmの分母の間隔が多くの例で示されている。

好適実施例において、表3に示した最適な波長候補はA=771nm、B=791nm、D=1070nm、またE=1080nmである。これらの波長候補は水の吸収に由来する不正確性を排除するように領域「J」および「K」について上記で定義したような論理的測定領域に適合している。さらに、これらの波長は最高の相関を提供した最低コストのIREDの使用が可能である。さらにこれらの値は多少の波長誤差に感受性がない「1級」特性を有している。

以下に再現した表4は6波長モデルでの各種候補を示している。検査データは表1および表2の検査データと同様の方法で求めた。予想されるように、4波長モデルに比して6波長モデルではさらに少ない数の候補が存在する。これは2つのアルゴリズムの間の基本的相違による直接的な結果である。6波長の適合では光学曲線の第2の導関数を使用する。第2の導関数はピーク吸収点における唯一の値であり、一方第1の導関数アルゴリズムはピーク吸収点のいずれかの側面から測定を行ない得るために2倍近く多い可能な候補を有している。

表4

全ての分母についての $d20D/d20D$ (D-E: E-F-10)
(R>0.8)

選択基準: 3被験者で良好であるべきである。

「Rmin」は最低の個人の最低の相関係数

濃度 「E」	Rmin	「B」	間隙 (A-B)k (B-C)	級	分母 間隙
650	.85	635	10	4	10
650	.88	691	20	4	10
650	.86	770	20	3	10
650	.90	791	10	3	10
650	.88	925	10	2	10
650	.84	1000	20	2	10
650	.86	1065	10	2	10
667	.91	1065	40	2	40
667	.90	791	30	2	30
687	.94	825	20	1	50
820	.92	667	40	2	10
824	.94	667	20	2	30
844	.94	667	30	1	10
883	.92	667	30	3	10
910	.87	667	30	4	10
920	.85	658	30	3	10
920	.87	687	40	3	10
930	.90	667	40	2	10
940	.88	667	40	3	10
950	.82	791	30	2	10
960	.90	667	40	3	10
970	.88	667	40	3	10
980	.88	667	40	3	10
980	.85	825	20	3	10
990	.85	667	30	3	10
1040	.87	667	30	3	10
1050	.83	667	30	3	10
1050	.91	825	20	4	10
1060	.88	667	30	4	10
1070	.82	667	30	3	10
1080	.83	788	20	2	10

本発明の別の好適実施例によれば、図20は第2指（人指し指）遠心部を通しての近赤外放射を用いる血糖値測定用に設計された非

侵襲的自己管理血糖計 (NISMGM = Non-invasive Self Monitoring Glucose Meter) 70を示す。本実施例において、分析装置全体は、近赤外点光源71および72、発光部、検出器75、増幅器80、データ処理回路78、電池電源供給ユニット89および読み取り装置80を含め、軽量の手持ち型ユニット70内部に含まれる。

図20に図示したように、近赤外点光源71および72は光隔壁86によって隔離され、光源から放射される近赤外エネルギーが窓91を通じて被験者の皮膚上に向うように配置されている。好適実施例において使用している近赤外点光源はIREDである。さらに、光学フィルター92および93はIREDと窓91の間でそれぞれのIREDから出る近赤外放射を濾波し、これによって所定波長の近赤外放射の狭い帯域が通過し得るようになっている。

好適実施例において、4波長モデルを次の多線型回帰アルゴリズムとともに使用することが出来る。

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] / [\log 1/I_A - \log 1/I_C] + K_2 T + K_3 T^2$$

ここでK₀からK₃は上述の校正定数であり、A、B、C、Dは光学データが測定される特定の波長である。T_Aは摂氏温度を100で除した手指の局部的表面温度で、T_Aは摂氏温度を100で除した装置内部の空気温度である。校正定数K₀およびK₃は独立回帰項である。

図20に示した好適実施例において、あらゆる波長候補を上述のように正確なグルコース測定濃度が得られるように選択することが出来る。好適実施例において、波長候補はおおよそA=771nm、B=791nm、C=1070nm、D=1080nmである。上記の波長は770/790nmの波長を生成する狭帯域バンドパスフィルターを含む標準880nm IREDと1070/1080nmの波長で使用する標準950nm IREDを用いて得ることが出来る。また950nmより長い波長で中央波長を有するIREDも

同様に使用できる。

実際の使用において、指尖が周辺の光に暴露されないことが非常に重要である。さらに、実際の測定が指爪の後部付近で行なわれるのが望ましい。図20は使用者の指を装置内部でしっかりと位置決めするためと周辺光の充分な隔離を提供するための指採手段82を示す。スプリング87が指採手段82を被験者の指の底部に向かって押し付け、これによってしっかりとした装着を提供する。線型ポテンシオメータ88は指採手段82に接続されて被験者の指の厚みを測定できる。さらに耐張性膜または発泡材の絞り(79として図示してある)を用いて被験者の指を固定し光を遮蔽することが出来る。

図20はさらに大型のLCDディスプレイ装置80よりなる測定読み取り出力装置を図示している。ディスプレイ80は、糖尿病の副作用の1つとして視力の弱っている可能性のある利用者によって容易に読み取れるように大型に製作されるのが有利である。

好適実施例において、NISMGMは血糖値を2つの単位系で表示するための手段を含む。米国内用のmg/dlとカナダ国内用のmmol/Lである。図20に示した処理装置/制御装置78はこの機能を実行できる。2つの表示モード間の変更は通常、初期設定で必要とされるだけである。よって、不便な位置(例えば電池収納部)に配置した押動式スイッチ(図示していない)をこの機能に使用することが出来る。

図20はそのNISMGM装置についての校正定数を決定できこれらの定数を自動的にNISMGM装置へ転送できる「ホスト装置」へNISMGM装置を接続できるようになす入出力コネクタ84を示す。入出力コネクタ84はまた外部キーパッドへ接続して校正定数を手入力することも出来る。

NISMGMの動作を以下で説明する。指での測定を行なう前に、前面パネルの押しボタン85が押されると空の区画から導いた「光学的

基準」となし得る光学的標準化を提供する。この測定は全てのIREDを消灯して光の漏洩を検出し自動的にこれを補正するようになるための測定であり得る「暗補正」を含む。

図20は、指が区画76に挿入されたときに内蔵サーミスタ77が指の温度を測定することを図示している。温度測定は5秒程度間隔を空けて2回にわたって行なわれ、米国特許第4,286,376号に詳述されているような対数予測式を用いることによって実際の温度項T_Aが決定される。注意しなければならないのは指ホルダー79が指の回りで充分しっかりと固定されていて、周囲と光を遮蔽するようになっており、なおかつ測定中に脈拍を妨げないだけ緩く固定していることである。

第2のサーミスタ73は雰囲気温度を測定するため測定装置内部に配置してある。雰囲気温度測定は装置を実際に使用する前にいつでも測定可能であるが、光学的標準が測定されるのと同時が望ましい。光学測定には対数予測は必要とされない。また、制御回路78内のタイミング制御手段74は最終測定からおおよそ2分以内に装置を停止させることで電池保護機能を提供する。停止ボタンは必要ではない。

本発明のさらなる実施例において、NISMGM装置は使用者の測定データを一定期間にわたって保存するためのメモリー・ユニット83を含む。内蔵クロック機能はまた測定を行なった時刻を保存する。使用者は装置を医師に渡し、医師がこれを出力装置に接続して情報を取り出すことが出来る。これにより医師は例えばヶ月間に渡って起こった血糖値の変動についての情報を入手することが出来る。

近赤外伝達分析技術を使用する本発明の別の実施例によると、1つまたはそれ以上の注目する波長を中心とする帯域にある近赤外光エネルギーが被験者の体の血液を含む部分を透過して放射される。近赤外エネルギーは被験者から、一般に近赤外光源と対向する側から放射され、検出器によって検出される。検出器が生成した信号の増

幅の後、増幅された出力は被験者血液中のグルコース量を表す出力信号に処理される。

図21は非侵襲的自己管理血糖計(NISMGM)1を図示したもので、本装置は被験者手指指尖の遠心部位を通じての近赤外線放射を用いた血糖値測定のために設計されている。分析装置は近赤外エネルギーを被験者の指に導入するための近赤外エネルギー光源を少なくとも1つ含む。本発明の1つの実施例において、導入手段は6つまたはそれ以上の近赤外点光源(近赤外IRED)を含む。IRED171および172は図21において図示する目的で示してある。分析装置はまた被験者の体部から放射される近赤外エネルギーを検出するための検出器175も使用する。検出器175はデータ処理手段178へ電気的に接続されており、処理手段はそのプログラミングにしたがって検出器175の生成した信号を被験者の血中に存在するグルコース量を表す信号に処理する。増幅器190は検出器175によって生成された信号が処理手段178に受信される前に増幅を行なう。

図21に図示したように、IRED171および172、検出器175および処理手段178は軽量の手持ち型筐体ユニット170内に含まれる。好適実施例において、筐体ユニット170はプラスチックから機械製造または一体成形される。

図示したIRED171および172は光隔壁186によって分離されており、近赤外エネルギーが光拡散性でありうる窓191を透過して被験者の皮膚上に放射されるように位置している。192および193で図示した光学フィルターはそれぞれのIREDと窓191の間に位置して近赤外光を濾波し、これによって被験者に衝突する近赤外光の帯域を最適化する。

本発明の重要な特徴は、筐体ユニットに嵌合するカートリッジ手段195である。好適実施例において、カートリッジ手段195は置換自在であり、図22に図示したように受入ポート196で分析

装置170内に接続される。カートリッジ195は個別の使用者および装置ソフトウェアに関するデータを保存するための電子的メモリ記憶装置197Aおよび197Bを含む。例として、RAMなどのメモリ装置197Aは一連のグルコース測定値、その測定装置によって行われた全ての測定の時刻および日付、特定の電池を用いて行なった測定の総数、ならびにデータ処理装置178で使用するための校正定数(特定の使用者に独自である)を保存する。好適実施例において、メモリ装置197BはEPROM型チップであって分析装置170を動作させるためのソフトウェアを含み、これによって更新されたカートリッジを挿入することにより装置の再プログラミングが容易になっている。

幾つかの実施例において、カートリッジ195はまた近赤外定量分析装置に電力を供給するため図示した電池189などの電力供給手段を含む。メモリ装置197Aおよび197Bと電池189はインタフェース198を介して処理手段178と電気的に連通している。

非侵襲的血糖測定装置はおよそ40mg/dlから500mg/dlの高値までのどこかに存在する全ての個人の血糖値で正確な読み値を提供すべきである。校正のために使用する典型的な耐糖試験において、ある個人の血糖値の変化は約50mg/dlから約150mg/dlの範囲内であると予測できる。その結果、全範囲を包摂するように1つの装置の個別校正を提供することは基本的に不可能である。上述の単一変数項のアルゴリズムを用いてこの少ない校正データから情報を外挿することは考え得るグルコース濃度の全範囲の極限領域におけるグルコース濃度測定の際に誤差を生じる可能性がある。これらの潜在的な誤差は図24Aおよび図24Bに図示したように外挿値の非直線性に由来するものである。

非直線性外挿を補正するには、多項帰帰項を含むアルゴリズムを用い、広範囲に渡る血糖値測定の正確な予測を可能にする。こうし

た項は個別のlog 1/I項または分母の標準化を行なうまたは行わない多数の第1または第2の導関数項となしうる。外挿法は最も信頼性が高いが、図24Cおよび図24Dに示したように、多くの測定時変動の形式を自己補正するような標準化除数項を用いる。この自己補正は分子および分母が通常は同一の誤差によって乗算されるために発生するので、これによって誤差を自分で打ち消すことになる。これらの項の例には標準化した第1と第2の導関数除数項が含まれる。1つの実施例において、2つまたはそれ以上の標準化除数項を含むアルゴリズムが使用されている。

被験者について複数の物理パラメータに関するデータもまた、先行する米国特許第4,633,087号に示すように、本血糖測定の正確度を改善するために、多波長近赤外分析と関連して使用することが出来る。さらに、血糖測定の正確度は近赤外光源におけるバイアス変移から生じ得る誤差を排除することによって改善することが出来る。

それぞれの置換自在のカートリッジ195は特定の個人に属するものとして認識されるが、これはその個人についての個別校正値を含むためである。ある個人の校正情報を含む置換カートリッジがその個人によってのみ使用されるように提供される。ある実施例において使用者保護手段は置換カートリッジと装置ユニット間で送信される「調歩」符号によって実現される。符号化手順はカートリッジ内の1つまたはそれ以上の校正定数を測定ユニット内へ複製することを含み、この定数が「調歩」信号として使用される。好適実施例において、一人の特定個人についての全ての校正定数が「調歩」として使用されている。

図21に図示した好適実施例において、近赤外分析を処理するための波長は正確な血糖測定値がもたらされるように選択されている。1つの実施例において、波長はおよそA=771nm、B=791nm、C=1070nm、D=1080nmである。771nmお

よび791nmの波長は標準の880nm中央波長のIREDを狭帯域バンドパスフィルターと組み合わせることで得ることが出来る。もっと長い波長で中央波長を有するIRED、例えば標準950nm IREDなどは適切な光学フィルターと組み合わせて1070nmおよび1080nm出力を生成するために有用である。好適実施例において、波長はおよそA=667nm、B=687nm、D=1059nm、E=1079nmである。

被験者の指尖が周辺の光に暴露されないことが非常に重要である。さらに、実際の測定が指爪の後部付近で行なわれるのが望ましい。図21に図示した指止め181は被験者の手指を正確に位置決めするのを容易にする。図21はさらに利用者の手指を装置内部でしっかりと位置決めし、また周辺の光の充分な隔離を提供するための指保持装置182も図示している。スプリングが指保持装置182を被験者の指の底部に向かって押し付け、これによってしっかりと装置を提供する。線型ポテンショメータ188は指保持装置182に接続されて被験者の指の厚みを測定できる。さらに影響性膜またはラバー/発泡材の紋り(179として図示してある)を用いて被験者の指を固定し光を遮蔽することが出来る。影響性膜は照拍も同様に測定可能である。

好適実施例において、図21に示した光遮蔽カバー194は測定装置170に回転可能のように装着されており、指区画の上で閉止して基本的に完全な周辺光の遮蔽を提供する。カバー194は分析装置の側面全長に渡って延在し、これの基部において凹部183に固定自在である。ラバー製の帯がカバー194に固定されており、周辺光の遮蔽をさらに容易にしている。

成人および小児の双方による装置の使用を容易にするため、装置の指測定部は2つまたはそれ以上の異なる寸法の挿入部を使用可能となっている。図25Aおよび図25Bに図示したように、挿入部31Aは成人の手指の寸法に適合しており、挿入部31Bは小児の

手指の寸法に適合している。あらゆる寸法の指に対応する挿入部を使用することもできる。

図21はさらにLCDディスプレイ180を示す。ディスプレイ180は糖尿病の副作用の1つとして視力の弱っている可能性のある利用者によって容易に読み取れるように大型に製作されるのが有利である。

好適実施例において、分析装置は血糖値を2つの単位系で表示するための手段を含む。米国内用のmg/dlとカナダ国内用のmmol/Lである。図21に示した処理装置/制御装置178はこの機能を実行できる。2つの表示モード間の変更は通常、初期設定で必要とされるだけである。よって、不便な位置(例えば電池収納部)に配置した撥動スイッチ(図示していない)を所望の表示を選択するために使用することが出来る。

図23は置換自在のカートリッジ195の一部を構成し、分析装置170の制御装置/処理装置178へ電気的に接続されている入出力コネクタ184を示す。入出力コネクタ184により分析装置170は「ホスト装置」と接続され、上述のようにホスト装置により決定される校正定数が校正設定中に自動的に分析装置へ伝送される。さらに、入出力コネクタ184は外部キーパッドへ接続でき、これによって校正定数の用手入力が可能になる。

近赤外線定量分析装置の動作はすでに明らかであろう。指による測定の前に、前面パネルの押しボタン185が押されて光学的標準化が行なわれる。光学的標準化は空の指挿入区画を測定することで実行される。標準化はまた全てのIREDを停止させて光の漏洩が検出された後自動的にこれが補正されるようにするための「暗補正」測定を含むことが出来る。

図21は、指が区画176に挿入された際に内蔵サーミスタ177が指の温度を測定することを示している。温度測定は5秒程度間隔を空けて2回にわたって行なわれ、米国特許第4,286,37

6号に詳述されているような対数予測式を用いることによって実際の温度の読みが求まる。注意しなければならないのは指ホルダー182が指の回りで充分しっかり固定されていて、周囲と光を遮蔽するようになしてあり、なおかつ測定中に脈拍を妨げないだけ緩く固定していることである。単一回の測定で指を2回挿入するならばよりよい精度が達成され得る。

第2のサーミスタ173は測定装置170内部でこれの内部の周辺空気温度を測定するために配置されている。周辺空気温度測定は装置を実際に使用する前にいつでも測定可能であるが、光学的標準が測定されるのと同時が望ましい。装置の空気温度測定には対数予測は必要とされない。また、処理装置手段178内のタイミング制御手段174は最終測定を行なった後所定の時間以内に装置を停止させる電池保護機能を提供する。停止ボタンは必要ではない。本発明の好適実施例において、電池保護機能は最終測定からおおよそ2分以内に装置を停止させる。この保護機能は追加して提供され得るものであるが、「停止」ボタンの必要性を軽減することになる。

処理装置手段178およびメモリー装置197Aと197Bにより利用者は自分の前回の血糖値をその読みの時間および日付を含めて呼び出すことが出来て好都合である。好適実施例において、以前の数値をおおよそ8回ないし10回の間逆の順序で呼び出すことが出来る。

測定装置は置換自在なカートリッジを交換すべき時期までの残りの日数をディスプレイ装置180上に表示するための手段を含むのが望ましい。この情報はいつでも押しボタン185を押すことによりメモリー装置197Aからアクセス可能である。好適実施例において、交換の5日前からこの情報は装置が作動されると自動的にディスプレイ180上に出現する。分析装置170は過剰な電池の使用を防止する電池保護機能も含む。校正の過程では、多くの電池を消耗する光学的走査が要求される。好適実施例においては、予め

ときに電気信号を生成する。

光学検出器268は適切な電気的接続手段263によって電気信号増幅器262の入力に接続される。増幅器262は安価な集積回路(IC)信号増幅器のことがあり、また近赤外エネルギーが検出器268に到達した際に生成される信号を増幅する。増幅器262の出力は制御装置/データ処理装置とディスプレイ駆動回路264へ供給され、駆動回路は信号を読取装置266へ提供する。

干渉分析装置250は望体ユニットに嵌合する置換自在のカートリッジ手段280をさらに含む。好適実施例において、カートリッジ手段280は図27に図示したように受入ポート272を経由して分析装置250内へ接続される。カートリッジ280は上述のカートリッジ195と実質的に同一であり、電池電力供給源276、RAMなどの個別の利用者に関するデータを保存するための電子メモリー記録装置278A、EPROMなどの装置のソフトウェアを保存するためのメモリー記録装置278Bを含む。さらに、カートリッジ280はカートリッジ195を参照して開示したのと同じ動作機能を実行する。メモリー装置278Aおよび278Bと電池276はインタフェース279を介して制御装置/データ処理装置264と電気的に連通している。

使用において、分析装置250は平坦な底部表面が被験者手指の表在静脈の直上の皮膚上に載るように配置される。干渉装置250は図21の測定装置を用いて正確な結果を得るには指が小さすぎることもある乳幼児の血糖値を測定するために特に好適である。

本発明の別の態様において、個別の利用者のために近赤外分析装置を個別に校正するための方法が開示される。在来の近赤外分析において、校正手順には大量の「サンプル」(すなわち一組の光学測定結果)が注目するパラメータ(例えば小麦の蛋白)の検査室での周知の検査とともに必要とされる。個別に検査室で分析したサンプルが従来の分析で必要なのは、それぞれのサンプルまた従ってパラ

ログラムしてある回路により利用者は連続して5回まで読み取りを行なえるがさらに読み取りを行なうには最低10分間待つ必要がある。

その他の実施例において、分析装置は処理装置手段178に電気的に接続された音声合成装置169を用いて装置に発声能力を提供している。この機能は音声による読み出しも提供することで患者の注意を惹くために用いられる。これは視力が極端に弱い患者にとって特に価値がある。

本発明の別の態様において、軽量手持ち型装置は光の干渉の原理を使用して、光学的送信機と検出器を動脈または静脈いずれかの近傍の皮膚表面上に配置することにより非侵襲的に血糖値を測定する。

図26に示した軽量の手持ち型干渉分析装置250において、装置250の第1の区画内に配置され所定の注目する帯域の近赤外線エネルギーの点光源を少なくとも1つ提供するための手段を1つまたはそれ以上含む。近赤外点光源手段は近赤外エネルギーが点光源手段から放射され、レンズ252により窓254を透って被験者の皮膚上で会集するように配置されている。近赤外点光源手段は1つまたは複数の赤外線発光ダイオード(IRED)を含むことがある。図26ではこのようなIREDが2個、256と258が図示してある。複数のIREDを使用する別の実施例において、3つ、4つまたはそれ以上のIREDが点光源手段として使用されることがある。

図26で模式的に図示してあり参照番号268で示される光学検出器は第2の区画270の低位側端部内に配置されている。内壁274は検出器268と照明区画260の間に配置され、これにより点光源手段および/またはレンズ252からの近赤外放射が検出器268に直接飛び込むのを防止する光学的隔離マスクを提供する。近赤外光学検出器268は近赤外線放射がこれによって検出された

メータ測定が直前のサンプルと全く無関係であるという事実に由来している。例えば、1つの装置を小麦の蛋白を測定するために校正する際、それぞれの小麦のサンプルには別々の検査室での分析が必要とされる。

しかし、血糖の個別校正において、先入主的仮定は正しくない。糖尿病患者が食物を摂取する場合、糖尿病患者の血糖値はその後の15分から0.5時間にわたって増加することは周知である。ある個人の血糖値の変化の方向の周知の特性は個別校正を単純化するために重要な因子の1つである。

図28は複数の血液サンプルが所定の時間間隔で一人の患者から採取されるが、所定の時間間隔であるか所定の時刻でなくとも良いような個別校正のための簡単で信頼性の高い方法を図示したものである。血糖値はそれぞれの血液サンプルについて何らかの適切な基準の方法例えばイエロー・スプリングス・インストルメント(Yellow Springs Instrument Co.)社の製造するグルコースメーター(Glucose Meter)2300Gなどによって得られる。この情報が検査室データとして供される。血液サンプルおよび血糖値の測定値は何らかの適切な手段、例えば商業的に利用可能なバイオステータなどを用いても得ることが出来る。

好適実施例において、血糖値の測定値は広く利用可能な自己管理血糖計(Self Monitoring Glucose Meter) (「SMGM」) から得ている。SMGMで用いている技術は指尖から血液を採取するためにランセットを使用している。血液滴は化学処理したプラスチック製のストリップに載せ、これを測定装置に挿入する。測定装置は測定を行ないついで血糖値をデジタル表示する。

血液サンプルを採取する所定の時間間隔はおおよそ0.5時間ないし1.5時間となすのが一般的である。血糖値データはこのあと何らかの適切な計算装置、例えばコンピュータへ入力され、ここで多変量回帰分析が実行され得る。好適実施例において、血糖値データ

は近赤外分析装置へ入力される。

好適実施例ではまた、所定の時間間隔が被験者の血液が「静状」をなす（すなわちカロリー摂取していない）間に異なるレベルで実際の血糖測定値が得られるように選定される。例えば、第1の血糖値の読みは終夜禁食の後で行なわれる。この読み取りの後、被験者はデキストロース溶液の摂取または飲用、または食物を食べるかのいずれかで血糖値を上昇させる。さらなる手指穿刺による測定が1時間にわたって15分おきに行なわれる。好適実施例では全体で4回の指差測定が行なわれる。サンプルの血糖値測定も所定の時間間隔で行なわれるが、これは等しい間隔でなくとも良く、例えば10分後、25分、45分、および1時間10分としてもよい。所定の時間間隔は少なくとも被験者の血糖値が変化している期間にわたって測定され得るような何らかの時間間隔を用いることが出来る。

血液サンプルが採取される期間の間、近赤外線光学測定が行なわれ、非侵襲的血糖測定装置を用いて記録される。このような光学的測定はおおよそ毎分1回程度行なえるはずである。全体でおよそ60組の光学測定情報为好適実施例では記録されることになる。

本発明の方法は近赤外分析装置を血糖値測定のためだけでなく何らかの高値の血液の性質を測定するための校正のために使用される。例えば先験的な体内でのインシュリン濃度特性の知見は周知であり本発明の方法を用いて近赤外測定装置をインシュリン濃度測定のために校正することが可能である。

光学測定値について実施する校正の回帰分析をこの後で詳述する。本発明の校正回帰分析は個々の血液サンプルから作成した血糖濃度測定値を近赤外光学的測定値で線型補間するための手段を使用する。特定すれば、線型補間を用いて、好適実施例ではおよそ15分間隔で行なっている4回の指差測定血糖濃度測定値の隣接する対の間で、検査値の値を近赤外光学的測定値に相当する。線型補間を実行して光学的測定値が作られた特定時刻におけるグルコースの値を提供し、

によって排除される。

本発明による非侵襲的血糖測定装置を個別に校正するための方法は上述のように近赤外反射または干渉を用いる分析機器を校正するためにも使用可能である。

本発明の方法は、家庭用として容易になし得る非侵襲的血糖測定装置の簡単に信頼性の高い個別校正を提供することによって従来技術の方法の不便さを克服するものである。

本発明の方法にしたがって個別に校正することが可能な近赤外非侵襲的血糖測定装置のさらなる実施例を図29および図30を参照しつつ説明する。

それぞれ図29および図30に図示した近赤外分析装置311および441は上記の図21を参照して開示したのと実質的に同一に作動する。個別校正の手順は2つの別の方法において詳解する。第1に、図29に図示したように、校正システム330が分析装置311へ接続され、測定が行なわれたとおりの光学データとそれぞれの測定の時刻の双方を収集する。校正システム330により指差測定値からの血糖値がおおよそ15分間隔で1.5時間まで校正システム330上のキーパッド332経由で手入力される。充分なデータが入力された場合、例えば上述の所定の時間間隔の後など、校正システムは多変量回帰分析を実行し、線型回帰アルゴリズム用の校正定数を計算する。計算した校正定数は校正システム330へ接続された置換自在なカートリッジ320へ、または分析装置311に装着した置換自在なカートリッジ内へ、および校正システム330内に挿入された別のカートリッジへ転送される。この方法では、校正システム330が医師の診療室内に設置でき、また置換自在なカートリッジ用の印刷装置も提供可能である。

図30に図示した別の方法は、上述の校正システムを必要としない。この方法では、置換自在なカートリッジは多変量回帰分析を実行するようにプログラムされたEPRROMを含む。分析装置441

従って回帰分析の独立変数になる。よって、好適実施例において、実際の指差測定による4回の測定値の組が近赤外光学測定値のおおよそ60組についての情報を提供することになる。回帰分析が何らかの適切な方法例えば上記に開示したように信号処理装置によって実行される。

線型補間は補間アルゴリズムを用いて既知の値に基づいた期待値を数学的に割り当てることよりなるので、誤差の可能性が存在する。近赤外分析において、何らかの特定時刻に補間処理によって割り当てた検査値の値はその時点での実際の血糖値から潜在的に誤差を生じていることは周知である。このような誤差はSMGMの読み値の不正確さおよびSMGM読み値の時刻間で補間した値を用いることによる誤差に由来することが一般的である。

補間値の誤差の可能性が存在していても、近赤外技術における多数の実験でこうした誤差が校正の正確性に有意に影響しないことが示された。正確性が有意に犠牲にならない理由は、校正サンプルの数すなわち近赤外光学測定値が回帰アルゴリズムにおける回帰項の数より大幅に多いことである。例えば、上述のような本発明において実行される回帰分析はおおよそ3つの回帰項を使用できる。一般に容認できるような正確性はそれぞれの回帰項についておよそ1.0サンプルが使用されるような近赤外校正で生じる。好適実施例においては、およそ60サンプルが使用され回帰項の総数はおよそ3つないし4つである。よって、回帰項あたりほぼ15サンプルが使用される。さらに、この手順は数日にわたって反復され統計的優位性を拡張しうるものである。

本発明の方法を用いる個別に校正され得る近赤外非侵襲的血糖測定装置は上述のように図21に模式的に図示してある。

好適実施例において、ホストコンピュータへのデータリンクを提供する必要性は個々のサンプルの血糖濃度測定値を測定装置自体のキーパッド（図示していない）を介して測定装置へ入力し得ること

は通常11個の鍵盤（例えば「0」から「9」と改行（Enter）キー）を有し指差測定の読み値を入力できるようにしたキーパッド442を有する。別の実施例では、指差測定の読み値は外部キーパッドまたは置換自在なカートリッジから入力される。回帰分析が実行された後、分析装置は校正定数を置換自在なカートリッジ内に保存する。同時に分析装置は回帰プログラムを消去して、所定の期間例えば3ヶ月にわたり時間/日付とグルコース値を保存するためにEPRROMが使用できるようになる。

本発明の別の態様では、ある範囲の皮膚温度にわたって有効な個別校正を提供するための方法が開示される。温度が近赤外線の水によるエネルギー吸収帯に影響を与える点で充分に安定している。さらに、人体が四肢末端すなわち手指で一定温度を維持しないことから温度変化の効果を含めることによって校正の正確性を改善可能である。

血糖の校正における温度変化の影響は近赤外（NIR）農業用装置に対して直接適用可能な類似点を有している。例えば、小麦の蛋白質測定のための校正が室温に近い温度の小麦サンプル全てで実行される場合、大幅に異なる温度で小麦サンプル中の蛋白質を推定するためにその校正を使用すれば大幅な誤差が発生するはずである。

この潜在的な誤差は小麦の校正中にサンプルの温度をゆっくり変化させることで大半が回避される。例えば、幾つかの小麦サンプルは冷蔵室内に保存されており、すぐにNIR装置で測定される。他の小麦サンプルは冷凍庫内に保管されておりすぐにNIR装置で測定される。この方法は例えば小麦などの農業製品について極めて有効であることが証明されており、また極端な温度で正確な測定値を提供することが証明されている。

類似の方法は正確な血糖の校正を提供する。特定すれば、ある個人の手指の温度が校正処理の間ある範囲を有するように強制される。光学的記録は皮膚温度の範囲で校正中に行なわれる。

手指温度の変化は何らかの従来の方法を用いて誘発可能である。例えば、本発明の1つの技術において、小さい容器を室温の水で満たす。検査される被験者は手をプラスチック袋に差し込み、袋の上端を空けたままにしておく。袋に入れた手を今度は皮膚に水が接触しないように水の中に挿入する。手を少なくとも1分間は水の中に入れておく。水圧がプラスチック袋から空気を排除するにつれ手に向かって心地よい圧力でプラスチックを押し付けるので良く熱が伝導する。手を取り出し、近赤外測定を実行する。異なる温度を有する水、すなわちおよそ華氏100度から120度の水を用いて、上述の段階を繰り返す。異なる温度での測定を何回用いても、上述の方法では、水に浸さない測定を含め、3つのことなる温度で校正を実行できる。

光学的吸収について温度変化の効果を示すために検査を実行し、3種類の手指温度変化について別個の近赤外測定が行なわれた：(1) 冷たい水道水（華氏55度）中にプラスチック袋に入れた手を60秒間浸す、(2) 正常の皮膚温度（水に浸さない）、(3) 温水（華氏103度）中にプラスチック袋に入れた手を60秒間浸す。

表 5

	測定した 手指の温度	最大吸光 波長	変移率
冷水道水 (55 F)	30.8℃	972.3nm	972.3-971.8
水浸なし	32.9℃	972.0nm	-----
温水 (103 F)	34.3℃	971.8nm	30.8-34.3

$$= -0.14 \text{ nm/}^\circ\text{C}$$

上に掲げた表5に示した検査結果は最大吸光波長がおおよそ-0.14 nm/℃の事で手指温度につれて変移することを示している。手指温度の変化から得られた波長変移率は水の温度変化で起こった波長変移率と比較される。波長変移の大きさは図31のデータか

ら計算し得る。

$$11^\circ\text{Cでのピーク波長}=980 \text{ nm}$$

$$96^\circ\text{Cでのピーク波長}=970 \text{ nm}$$

$$\text{変移率} = 980 - 970 / 1 - 96 = -0.11 / ^\circ\text{C}$$

検査結果は測定した変移率が基本的には手指測定においても純水についてと同一であることを示している。これはグルコース校正における温度変化を課することによって校正が全ての手指温度にわたって大幅な有効性を有することを示している。

本発明は幾つかの好適実施例との関連で開示したが、これに限定されることを意図したものではない。以下の請求の範囲内で変更を加え得ることは当業者にとって明らかであろう。例えば、手首および手指以外でも、人体の他の部位から正確な測定値を得ることが可能である。血液成分の濃度を計算するために使用したアルゴリズムは既知の近赤外線分析技術によって変更され得るものである。

FIG. 1

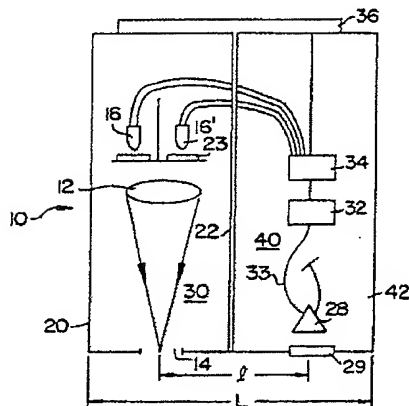


FIG. 3

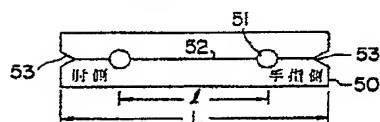


FIG. 2A

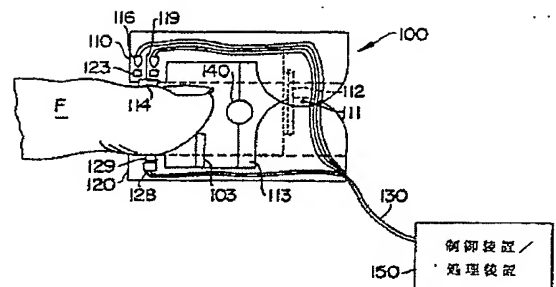


FIG. 2B

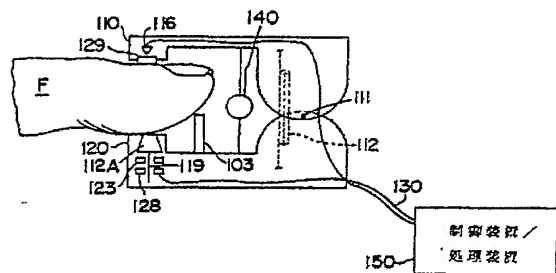


FIG. 4

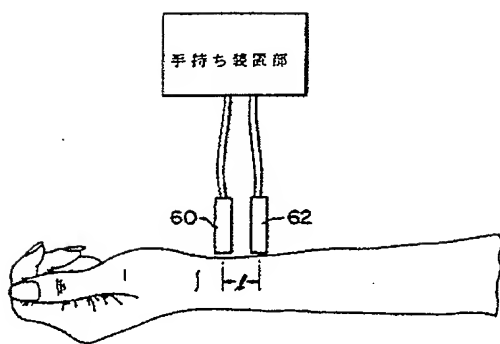


FIG. 5A

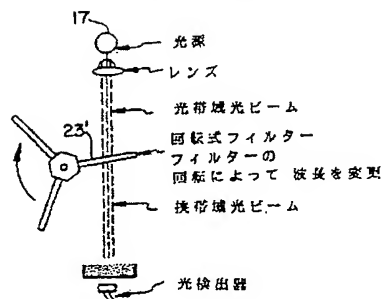


FIG. 5B

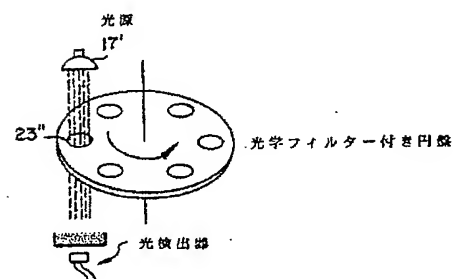


FIG. 6

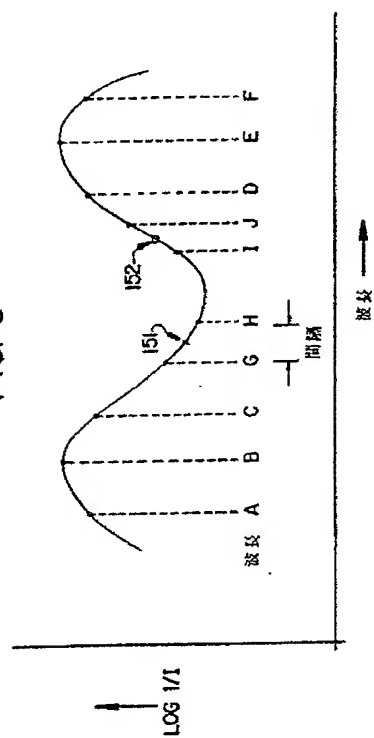


FIG. 7

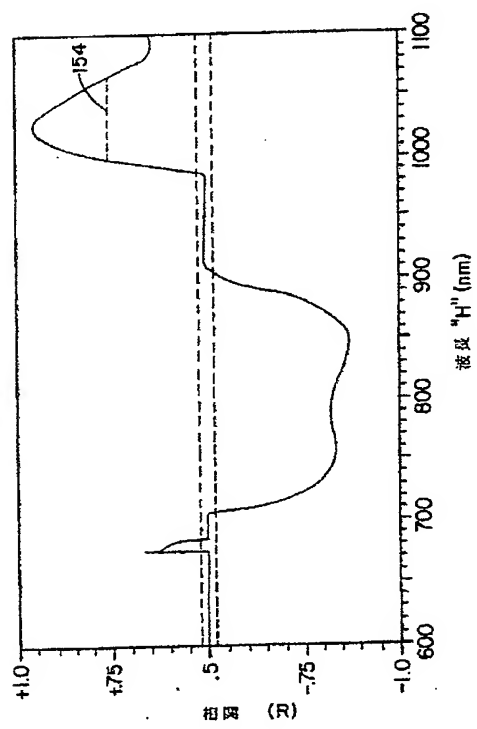


FIG. 8

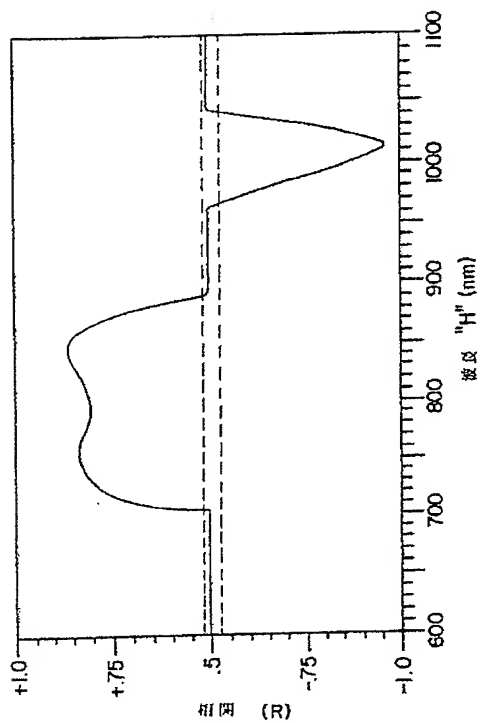


FIG. 9

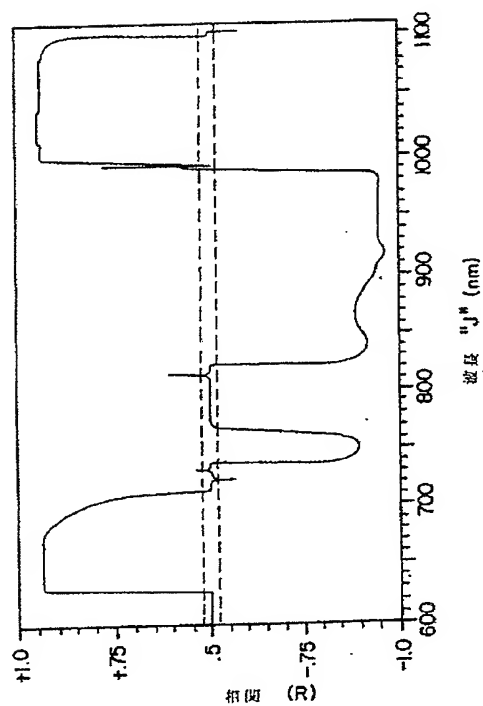


FIG. 10

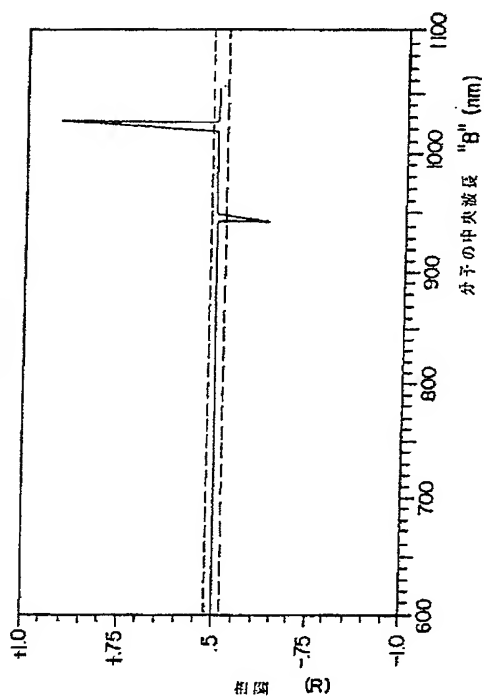
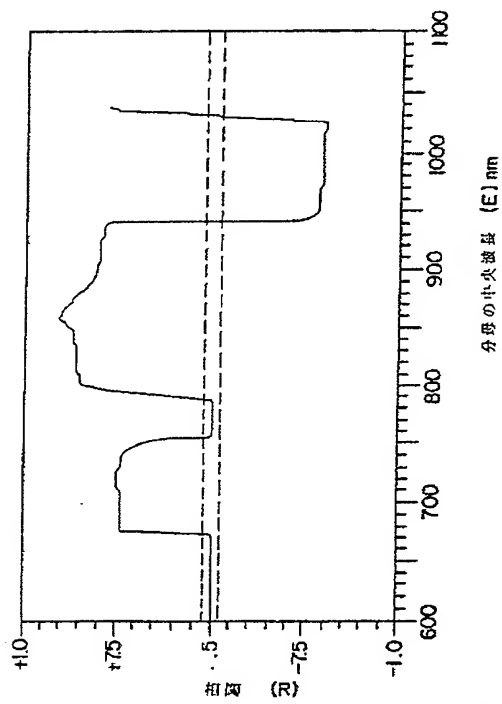


FIG. 11



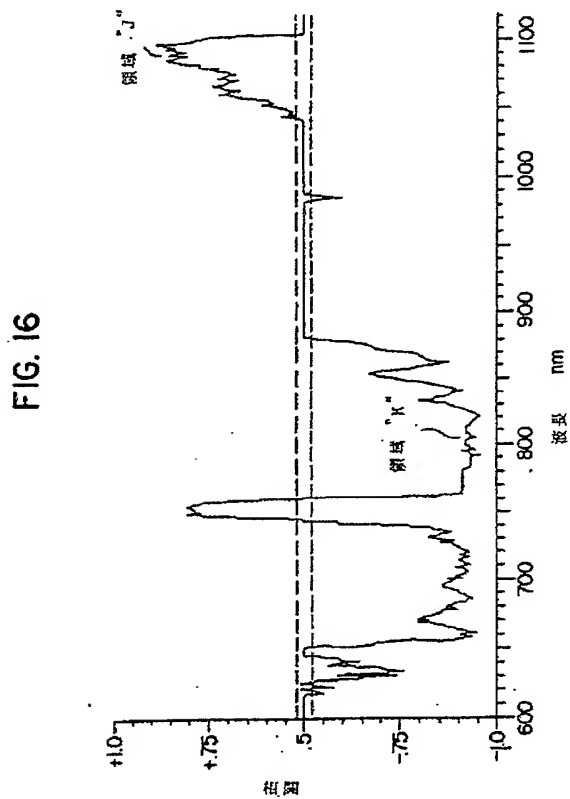
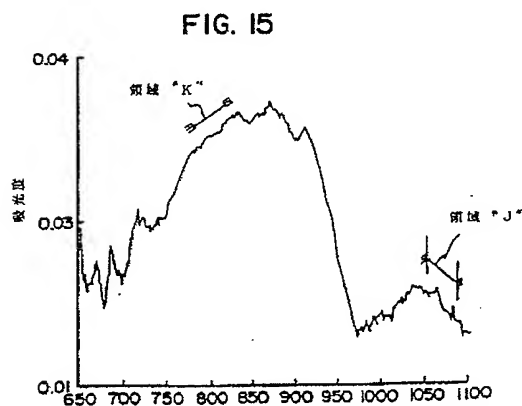
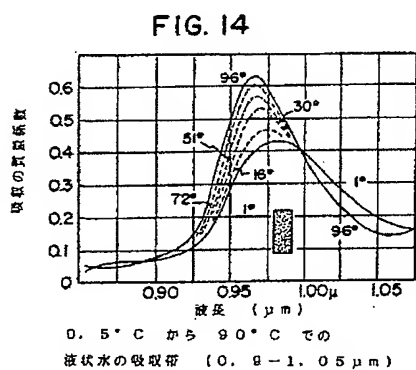
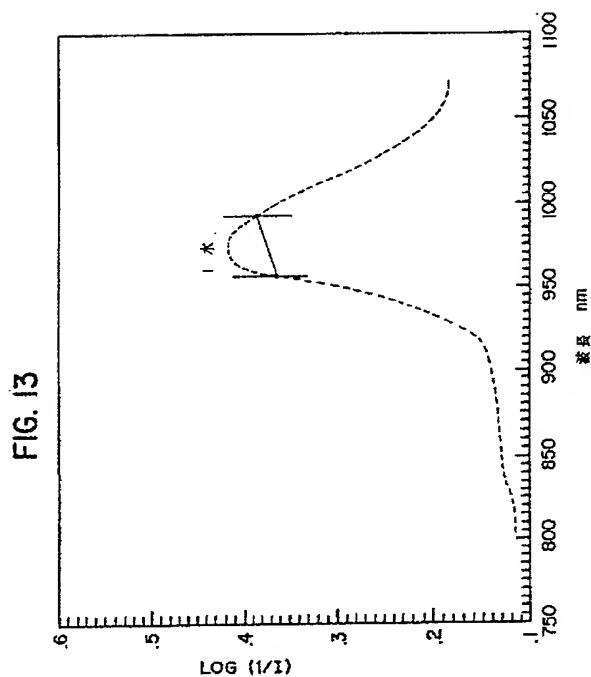
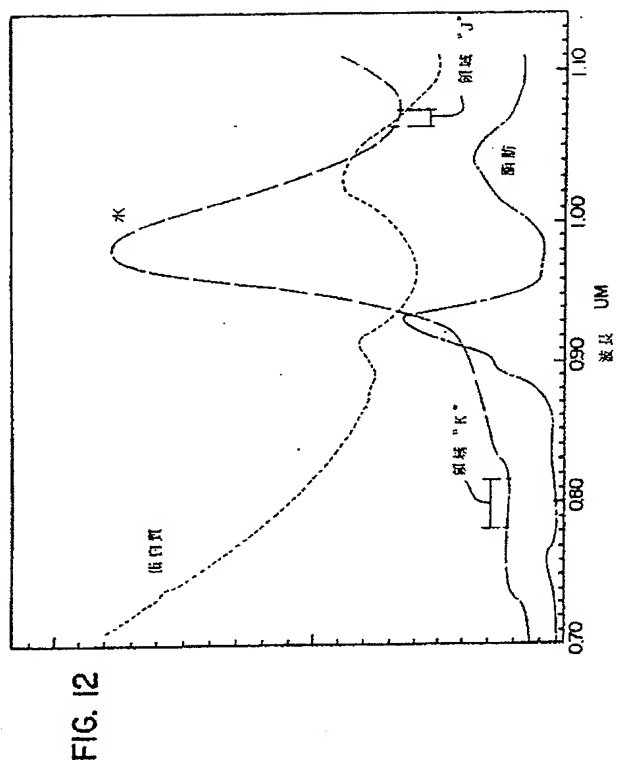


FIG. 17

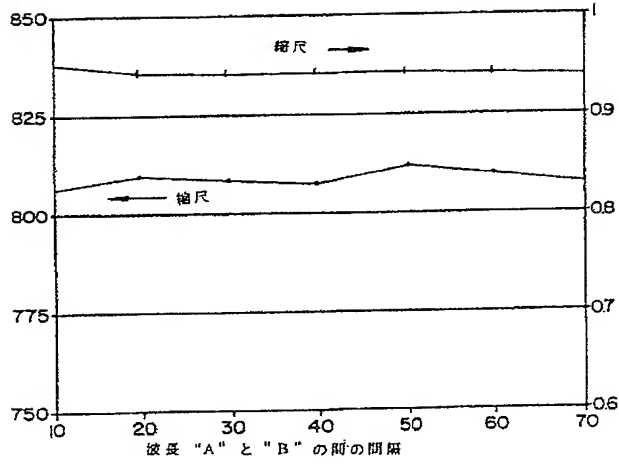


FIG. 18B

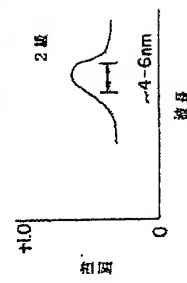


FIG. 18D

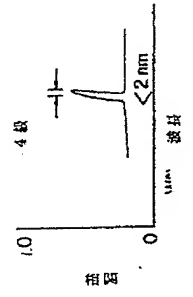


FIG. 18A

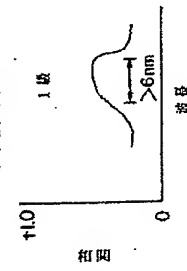


FIG. 18C

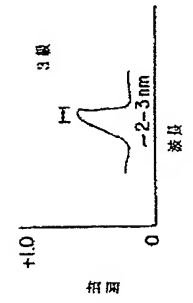


FIG. 19

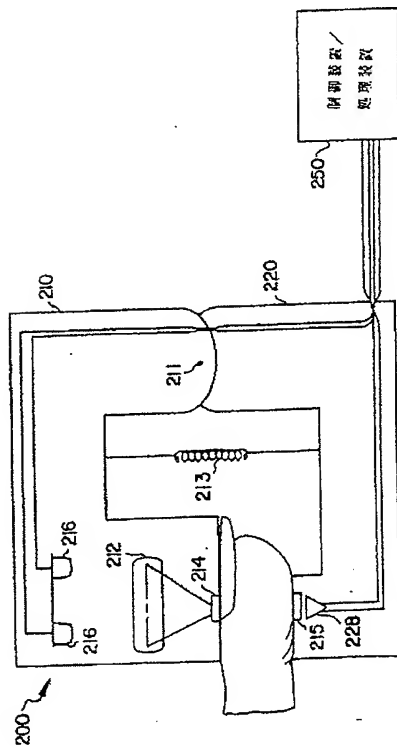


FIG. 20

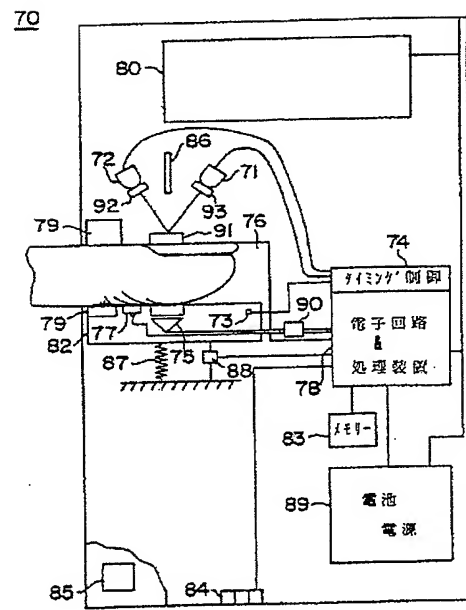


FIG. 21

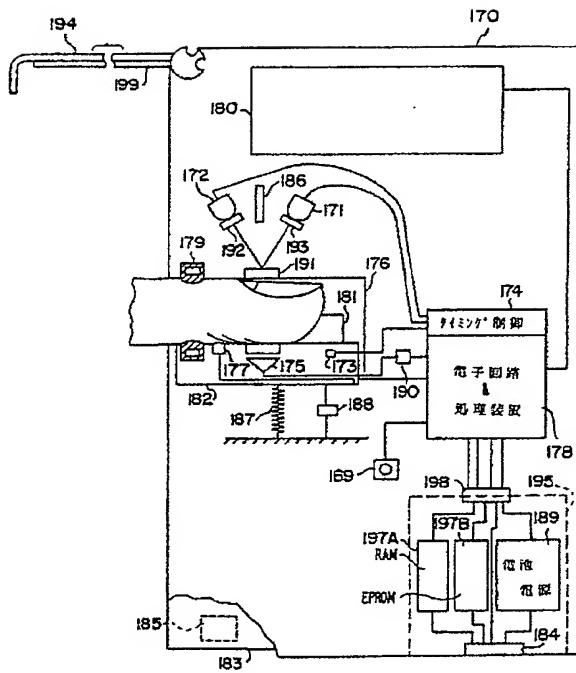


FIG. 22

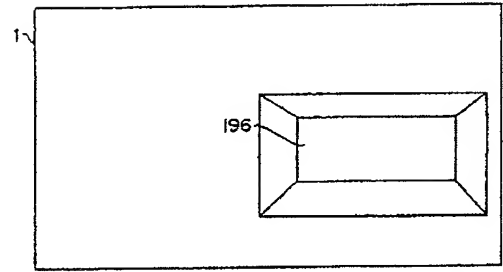


FIG. 23

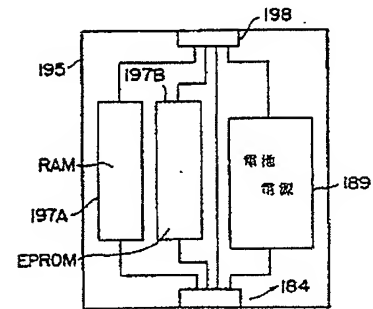


FIG. 24A

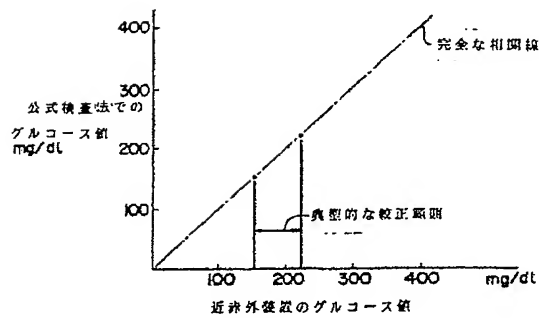


FIG. 24C

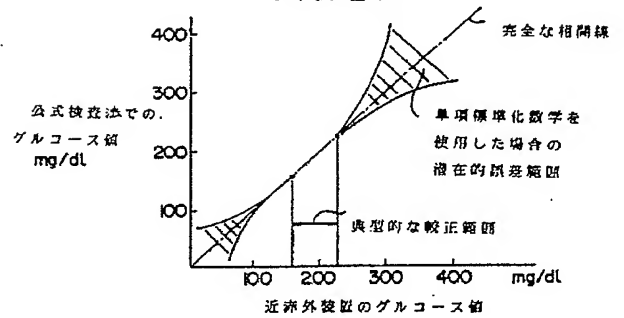


FIG. 24B

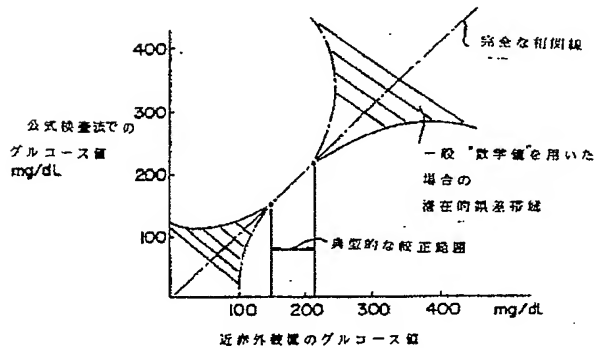
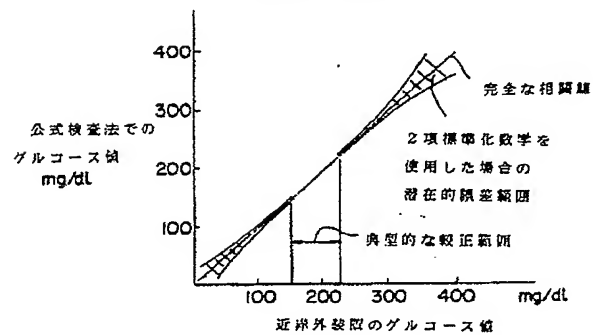


FIG. 24D



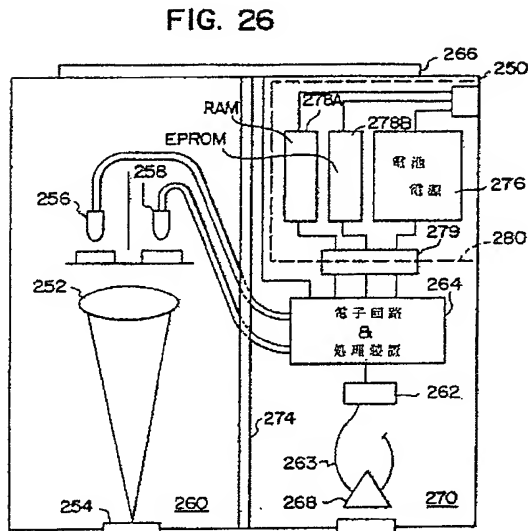
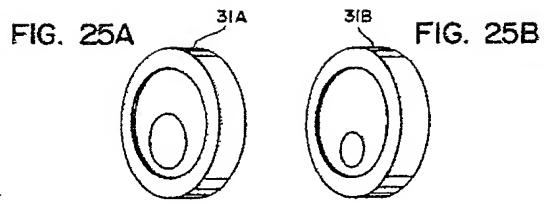


FIG. 27

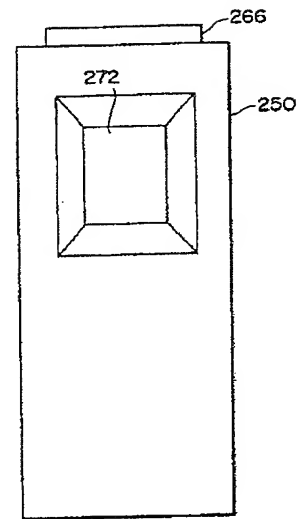


FIG. 28

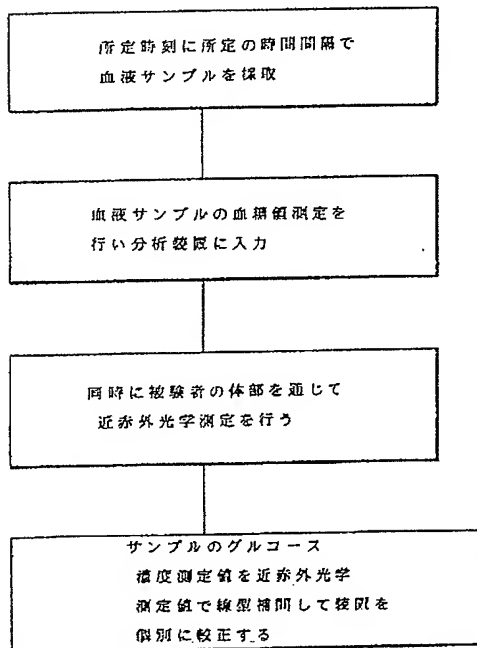


FIG. 29

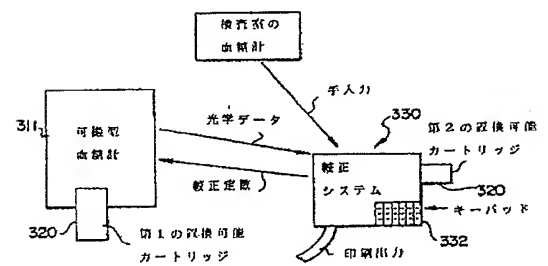
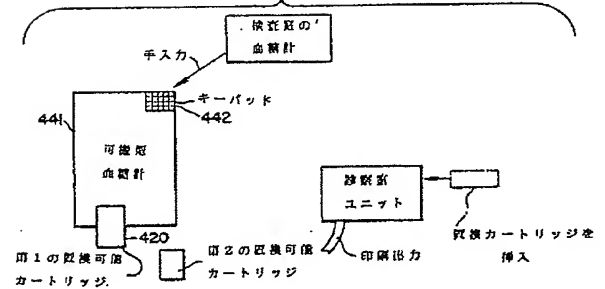


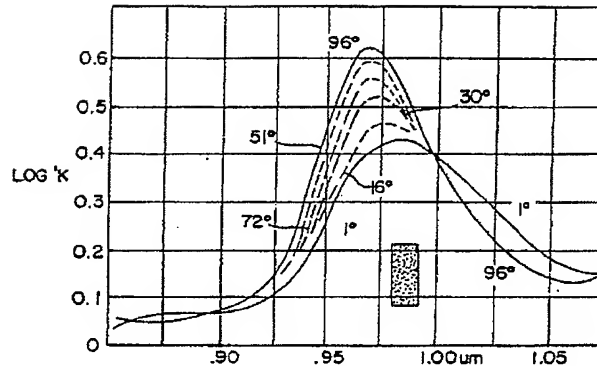
FIG. 30



要 約 書

近赤外線定量測定装置は静脈血または動脈血との干渉または血液を含む体部を通しての伝達による近赤外線エネルギーを分析することにより非侵襲的に血糖を測定する。置換自在のカートリッジは個々の患者／使用者に特有のデータを保存する。分析装置は正確で在宅軽症糖尿病患者へ容易に貸与される。複数の血液サンプルを採取しこれの血糖値の測定を所定の時間間隔で行なうことを含め近赤外線定量測定装置を簡単かつ高信頼性で個別に校正するための方法も開示される。これらの値は測定装置内に入力される。被験者の近赤外線光学測定は別の所定の時間間隔で測定装置を用いて同時に行なわれる。血液サンプルの血糖測定値を近赤外線光学記録値で線型補間することを伴う校正回路分析がデータについて実行されて測定装置を個別に校正する。

FIG. 3I



近赤外線領域における温度の影響

国際調査報告

International App. No.

PCI/US91/04616

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER in International Classification Symbols (IPC) - (Article 17) According to International Patent Classification (IPC) or in most National Classifications in IPC IPC(5): G01N 21/35 US CL.: 250/341,339,343											
II. FIELD SEARCHED Minimum Documentation Searched: Classification System: Classification Symbol: US 250/341,339,343; 356/39; 128/633 Documentation Searched other than Abstracts (if any): is the extent that such documents are included in the Field Searched:											
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Category of Document, if not indicated, where appropriate, of the class number</th> <th>Relevant to Class No. 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US, A, 4,882,492 (SCHLAGER) 21 November 1989 See entire document.</td> <td>1,2,6-16,33-36</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US, A, 4,883,953 (KAWASHI et al.) 28 November 1989 See entire document.</td> <td>1,2,6-16,33-36</td> </tr> </tbody> </table>			Category	Category of Document, if not indicated, where appropriate, of the class number	Relevant to Class No. 9	Y	US, A, 4,882,492 (SCHLAGER) 21 November 1989 See entire document.	1,2,6-16,33-36	Y	US, A, 4,883,953 (KAWASHI et al.) 28 November 1989 See entire document.	1,2,6-16,33-36
Category	Category of Document, if not indicated, where appropriate, of the class number	Relevant to Class No. 9									
Y	US, A, 4,882,492 (SCHLAGER) 21 November 1989 See entire document.	1,2,6-16,33-36									
Y	US, A, 4,883,953 (KAWASHI et al.) 28 November 1989 See entire document.	1,2,6-16,33-36									
IV. CERTIFICATION Date of the Actual Completion of the International Search: 07 OCTOBER 1991 Date of Issuance of this International Search Report: 04 OCT 1991 International Searching Authority: ISA/US Examiner: [Signature] [Signature] [Signature]											

第1頁の続き

優先権主張

②1990年8月10日③米国(US)④565,302

②1991年4月9日③米国(US)④682,249

②発明者

ペインター, リン・エイチ

アメリカ合衆国、21227 メリーランド州、エルクリッジ、マリオ
ーク・ドライブ 7886

②発明者

マツキー, リンダ・エイチ

アメリカ合衆国、20853 メリーランド州、ロックビル、レイク・
テラス 14716

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成10年(1998)11月10日

【公表番号】特表平5-508336

【公表日】平成5年(1993)11月25日

【年通号数】

【出願番号】特願平3-512644

【国際特許分類第6版】

A61B 5/14 310

G01N 21/27

21/35

【F I】

A61B 5/14 310

G01N 21/27 F

21/35 Z

手続補正書 (第 1 号)

平成 10 年 6 月 26 日

特許庁長官 殿

1. 事 件 の 表 示

PCT/JS91/04616

平成 3 年特許願第 512644 号

2. 補 正 を す る 者

事件との関係

特許出願人

名 称

ファトレックス・インコーポレイテッド

3. 代 理 人

住 所

東京都千代田区霞が関三丁目5番1号

爵が関1Hビル4階

氏 名

(6647) 弁理士 田 澤 博 昭

電 話 03(3591)5090 番

4. 補 正 の 対 象

(1) 明細書の特許請求の範囲の欄

5. 補 正 の 内 容

(1) 明細書の特許請求の範囲を別紙のとおり補正する。

6. 添付書類の目録

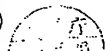
(1) 補正後の特許請求の範囲を記載した書面

.....通

以 上

方 式
審 査

特 許



補正後の特許請求の範囲

1. 被験者の体部に存在する血液中の血糖の非侵襲的測定のための近赤外線分光装置であって、

(a) およそ600から1100ナノメートルの間の近赤外エネルギーを被験者の体部に存在する血液中に選択的に導入するための近赤外エネルギー源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から出現する近赤外エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の血液内に存在する血糖量を表す第2の信号に変換するための処理手段とを含むことを特徴とする装置。

2. 上記導入手段が近赤外エネルギーを選択的に伝達するためのフィルタ手段を含み、上記フィルタ手段が上記光源と上記体部の間に配置されることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

3. 上記フィルタ手段がおよそ600と1100ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達することを特徴とする請求の範囲第2項に記載の分析装置。

4. 上記フィルタ手段がおよそ780と810ナノメートルの間とおよそ1070と1090ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達することを特徴とする請求の範囲第3項に記載の分析装置。

5. 上記フィルタ手段がおよそ770と795ナノメートルの間とおよそ1065と1085ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達することを特徴とする請求の範囲第3項に記載の分析装置。

6. 上記装置が極量の手持ち型ユニットであることを特徴とする

る請求の範囲第1項に記載の分析装置。

7. 上記体部が上記被験者の手指であることを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

8. 上記体部が周辺の光に露呈されるのを防止するための被体手段を含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

9. 上記筐体手段が上記筐体手段内で上記体部をしっかりと位置決めするための採手段を含むことを特徴とする請求の範囲第8項に記載の分析装置。

10. 上記筐体手段がさらに周辺の光への露呈を遮断するための膨張性膜を含むことを特徴とする請求の範囲第8項に記載の分析装置。

11. 上記筐体手段はそれぞれ旋回手段によって相互に接続された第1の部分と第2の部分を含み、上記旋回手段によって旋回軸の周囲を上記第1の部分と上記第2の部分が相互に旋回するようにしてあることを特徴とする請求の範囲第8項に記載の分析装置。

12. 血糖値を表示するための表示手段を含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

13. 上記表示手段が mg/dl および mmol/L で表示される血糖値を表示可能であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の分析装置。

14. 外部の装置との間でデータを入力した出力するために上記被験者手段に電気的に接続された入出力手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析装置。

15. 測定データを保存するためのメモリー手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の分析ユニット。

16. 上記メモリー手段は上記測定データを上記メモリー手段内に保存する時刻を保存するためにクロック手段を含むことを特徴とする請求の範囲第15項に記載の分析ユニット。

処理手段を含む装置において、

上記処理手段が、式

$$C = K_0 + K_1 \left[\log I / I_A - 2 * \log I / I_B + \log I / I_C \right] + K_2 * T_s$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K_0 は捕捉定数、 K_1 は、 $[\log I / I_A - 2 * \log I / I_B + \log I / I_C]$

の線の傾き、 K_2 は構成定数、 $\log I / I_A$ と $\log I / I_B$ と $\log I / I_C$ のそれぞれは対応する波長AとBとCにおける吸光度を表し、また T_s が上記体部の局所的表面温度を表すことを特徴とする分析装置。

19. 被験者の体部に存在する血液中の血糖の非侵襲的測定のための近赤外線測定分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液槽に導入するための近赤外線エネルギー源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から出現する近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の血液中に存在する血糖濃度を表す第2の信号に処理するための処理手段とを含む装置において、

上記処理手段が、式

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log I / I_A - \log I / I_B]}{[\log I / I_B - \log I / I_C]} + K_2 * T_s$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K_0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log I / I_A - \log I / I_B]}{[\log I / I_B - \log I / I_C]}$$

17. 被験者の体部に存在する血液中の血糖の非侵襲的測定のための近赤外線測定分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液槽に導入するための近赤外線エネルギー源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から出現する近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の血液中に存在する血糖濃度を表す第2の信号に処理するための処理手段とを含む装置において、

上記処理手段が、式

$$C = K_0 + K_1 [\log I / I_A - \log I / I_B] + K_2 * T_s$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K_0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$[\log I / I_A - \log I / I_B]$$

の線の傾き、 K_2 は構成定数、 $\log I / I_A$ および $\log I / I_B$ のそれぞれは対応する波長AおよびBにおける吸光度を表し、また T_s が上記体部の局所的表面温度を表すことを特徴とする分析装置。

18. 被験者の体部に存在する血液中の血糖の非侵襲的測定のための近赤外線測定分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液槽に導入するための近赤外線エネルギー源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から出現する近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の血液中に存在する血糖濃度を表す第2の信号に処理するための処理

の線の傾き、 K_1 は構成定数、 $\log I / I_A$ と $\log I / I_B$ と $\log I / I_C$ と $\log I / I_D$ のそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、また T_s が上記体部の局所的表面温度を表すことを特徴とする分析装置。

20. 被験者の体部に存在する血液中の血糖の非侵襲的測定のための近赤外線測定分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液槽に導入するための近赤外線エネルギー源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から出現する近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の血液中に存在する血糖濃度を表す第2の信号に処理するための処理手段とを含む装置において、

上記処理手段が、式

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log I / I_A - 2 * \log I / I_B + \log I / I_C]}{[\log I / I_B - 2 * \log I / I_D + \log I / I_E]} + K_2 * T_s$$

に従って上記第1の信号を処理することであって、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K_0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log I / I_A - 2 * \log I / I_B + \log I / I_C]}{[\log I / I_B - 2 * \log I / I_D + \log I / I_E]}$$

の線の傾き、 K_2 は構成定数、 $\log I / I_A$ と $\log I / I_B$ と $\log I / I_C$ と $\log I / I_D$ と $\log I / I_E$ のそれぞれは対応する波長AとBとDとEとFにおける吸光度を表し、また T_s が上記体部の局所的表面温度を表すことを特徴とする分析装置。

21. 被験者の血液中の血糖を定量的に分析するための非侵襲的

な方法であつて、

(a) 近赤外エネルギー供給源からの近赤外エネルギーの少なくとも一対の波長を上記被験者の体腔内の血液中に導入することであつて、上記波長の対がおおよそ600から1100ナノメートルの範囲内に存在することと、

(b) 上記被験者から放出される近赤外線エネルギーを上記被験者から放出されるエネルギーを検出する際に信号を発生するようにした検出器を使って検出することと、

(c) 上記信号を処理して上記被験者の上記体内に存在するグルコースの量を表す第2の信号を提供することを特徴とする方法。

22. 上記波長の対がおおよそ600からおよそ1100ナノメートルの範囲内の波長を中心となすことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

23. 式

$$C = K^0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_A$$

に従つて上記第1の信号が処理されることであつて、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は捕捉定数、 K_1 は

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

の線の傾き、 K_2 は校正定数、 $\log 1/I_A$ および $\log 1/I_B$ のそれぞれは対応する波長AおよびBにおける吸光度を表し、また T_A が上記被験者の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

24. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_C] + K_2 T_A$$

に従つて上記信号を処理することであつて、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は捕捉定数、 K_1 は

$$[\log 1/I_A - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_C]$$

の線の傾き、 K_2 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I^0$ と $\log 1/I_C$

のそれぞれは対応する波長AとDとCにおける吸光度を表し、また T_A が上記被験者の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

25. 上記処理装置手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^0]}{[\log 1/I_B - \log 1/I_C]} + K_2 T_A$$

に従つて上記信号を処理することであつて、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^0]}{[\log 1/I_B - \log 1/I_C]}$$

の線の傾き、 K_2 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I^0$ と $\log 1/I_B$ と $\log 1/I_C$ のそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、また T_A が上記被験者の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

26. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_B - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_E]} + K_2 T_A$$

に従つて上記信号を処理することであつて、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log 1/I_A - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_B - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_E]}$$

の線の傾き、 K_2 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I^0$ と $\log 1/I_B$ と $\log 1/I_C$ と $\log 1/I_E$ と $\log 1/I_F$ のそれぞれは対応する波長AとBとCとDとEとFにおける吸光度を表し、また T_A が上記被験者の局部的表面温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に

記載の方法。

27. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^0]}{[\log 1/I_B - \log 1/I_C]} + K_2 T_A + K_3 T_A$$

に従つて上記信号を処理することであつて、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^0]}{[\log 1/I_B - \log 1/I_C]}$$

の線の傾き、 K_2 および K_3 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I_B$ と $\log 1/I_C$ と $\log 1/I_D$ と $\log 1/I_E$ のそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、また T_A が上記被験者の局部的表面温度を表し、 T_A が上記装置の環境空気温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

28. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_B - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_E]} + K_2 T_A + K_3 T_A$$

に従つて上記信号を処理することであつて、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log 1/I_A - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_B - 2 \times \log 1/I^0 + \log 1/I_E]}$$

の線の傾き、 K_2 および K_3 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I_B$ と $\log 1/I_C$ と $\log 1/I_D$ と $\log 1/I_E$ と $\log 1/I_F$ のそれぞれは対応する波長AとBとCとDとEとFにおける吸光度を表し、また T_A が上記被験者の局部的表面温度を表し、 T_A が上記装置の環境空気温度を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の装置。

29. 上記第1の信号を処理する手段が、式

$$C = K^0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^0]}{[\log 1/I_B - \log 1/I_C]} + K_2 T_A + K_3 T_A$$

に従つて上記信号を処理することであつて、

Cは上記血液中に存在するグルコース濃度、 K^0 は捕捉定数、 K_1 は、

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I^0]}{[\log 1/I_B - \log 1/I_C]}$$

の線の傾き、 K_2 および K_3 は校正定数、 $\log 1/I_A$ と $\log 1/I_B$ と $\log 1/I_C$ と $\log 1/I_D$ と $\log 1/I_E$ のそれぞれは対応する波長AとBとDとEにおける吸光度を表し、また T_A が上記被験者の局部的表面温度を表し、 T_A が上記装置の環境空気温度を表すことを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

30. 上記対応する波長がおおよそ600からおよそ1100ナノメートルの間に存在することを特徴とする請求の範囲第17項から第20項と第27項または第28項に記載の分析装置。

31. 上記対応する波長Aがおおよそ780とおおよそ810ナノメートルの間であつて、上記対応する波長Bがおおよそ1070とおおよそ1090ナノメートルの間であることを特徴とする請求の範囲第30項に記載の方法。

32. 上記波長Aがおおよそ771ナノメートルであり、上記波長Bがおおよそ791ナノメートルであり、上記波長Dがおおよそ1070ナノメートルであり、上記波長Eがおおよそ1080ナノメートルであることを特徴とする請求の範囲第30項に記載の分析装置。

33. 上記エネルギー供給源が複数の中心波長で近赤外線エネルギーを放射するための手段を含み、上記複数の中心波長が一定の波長ずつ隔絶されており、上記導入手段は上記中心波長それぞれの近赤外線エネルギーが上記被験体内に順次導入されるように上記ニ

ルギー供給源を作動させるための制御手段を含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

34. 上記エネルギー供給源が複数の近赤外線発光ダイオードを含むことと、上記制御手段が上記複数の近赤外線発光ダイオードのそれぞれを順次作動させることを特徴とする請求の範囲第33項に記載の分析装置。

35. 上記被験者が低血糖値の時刻と高血糖値の時刻に測定される場合に最大の差を提供するのが上記中心波波長のどの2つかを識別するための手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第33項に記載の分析装置。

36. 上記一定の波長が10ナノメートルであることを特徴とする請求の範囲第33項に記載の分析装置。

37. 上記エネルギー供給源が複数の近赤外線発光ダイオードを含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の分析装置。

38. 上記複数の近赤外線発光ダイオードが6この近赤外線発光ダイオードよりなることを特徴とする請求の範囲第37項に記載の分析装置。

39. 所定の被験者についてAおよびBでの最適波長の値に対応する光学フィルタが上記被験者に設置されることを特徴とする請求の範囲第37項に記載の分析装置。

40. (a) 複数の中心波長で被験者の上記被験体内に近赤外線エネルギーを順次導入することで、上記複数の中心波長が一定の波長だけ隔てられていることと、

(b) 低血糖時に上記被験者の血糖値を測定することおよび高血糖時に上記被験者の血糖値を測定することと、

(c) 上記測定段階からどの中心波長が最大の差を提供するかを決定することと、上記被験者についての次の測定で求めた波長を使用することによって、少なくとも一次の波長が上記被験者について個別に選択されるようになってあることを特徴とする請求の範囲第37項に記載の分析装置。

45. データを保存するための上記メモリー手段は上記メモリー手段内に測定データが記録される時刻を保存するためのクロック手段を含む上記処理手段に電気的に接続されることを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

46. 上記メモリー手段は上記分析装置を作動させるためのソフトウェアを保存するためのプログラム可能な手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第45項に記載の分析装置。

47. 上記プログラム可能な手段が読み可能型プログラマブル読み出し専用メモリーを含むことを特徴とする請求の範囲第46項に記載の分析装置。

48. 上記カートリッジ手段は上記分析装置に電力を提供するための電力供給手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

49. 上記処理手段にデータを入力できるようにするためと上記処理手段からのデータを外部供給源に出力するための入出力接続手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

50. 上記カートリッジ手段は上記入出力接続手段を含むことを特徴とする請求の範囲第49項に記載の分析装置。

51. 上記筐体手段は上記筐体手段内に上記被験者を確実に位置決めするための保持装置手段を含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

52. 上記筐体手段は検出器手段を周囲の光への露出から遮蔽するための手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

53. 上記検出装置を遮蔽するための上記手段が上記筐体手段に固着自在に固定されたカバーを含むことを特徴とする請求の範囲第52項に記載の分析装置。

54. 血糖値を表示するための表示手段をさらに含むことを特徴

第21項に記載の方法。

41. 被験者の体内に存在する血液の非侵襲的測定のための近赤外線定量分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体内に存在する血液内に導入するための近赤外線エネルギー供給源を含む導入手段と、

(b) 上記被験体から放射される近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段の両方を上記被験体に近付け隣接して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段により生成された第1の電気信号を上記被験者の上記血液中に存在するグルコース量を表す第2の信号へ処理するための処理手段と、

(e) 上記導入手段と、上記検出手段と、上記処理手段を格納するための筐体手段と、

(f) 上記筐体手段に統合し上記第2の信号を含むデータを記録するためのメモリー手段を含む筐体自在のカートリッジ手段よりなることを特徴とする装置。

42. 上記近赤外線エネルギー供給源が近赤外線発光ダイオードを含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の近赤外線定量分析装置。

43. 上記導入手段は近赤外線エネルギーを選択的に伝達するためのフィルタ手段を含み、上記フィルタ手段は上記供給源と上記被験体の間に配置されることを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

44. およそ780と810ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達するための第1のフィルタ手段と、およそ1070と1090ナノメートルの間の近赤外線エネルギーを選択的に伝達するための第2のフィルタ手段を含むことを特徴とする請求の範囲第43項に記載の分析装置。

とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

55. 上記表示手段は血糖値を mg/dl と mmol/l の単位で表示するようにしてあることを特徴とする請求の範囲第44項に記載の分析装置。

56. 上記筐体手段は上記被験体の皮膚温度を検出しこれを表す第1の温度信号を生成するために上記処理手段に電気的に接続された第1の温度検出手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

57. 上記筐体手段はさらに上記装置内部の雰囲気温度を検出しこれを表す第2の温度信号を生成するために上記処理手段に電気的に接続された第2の温度検出手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

58. ある個人のために個別に校正されている上記カートリッジが特定の分析装置で使用されることを必要とするための機械的保護手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

59. 上記保護手段が上記特定の分析装置と上記カートリッジのそれぞれに少なくとも1つの校正定数を保存し上記分析装置が作動する以前に合致しなければならないようになってあることを含むことを特徴とする請求の範囲第58項に記載の分析装置。

60. 音声による動作指示と上記第2の信号に対応する音声出力を提供するための音声合成手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

61. 上記処理装置手段は上記第2の信号における偏角偏差を自動的に補正するための手段をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第41項に記載の分析装置。

62. 血糖測定用の近赤外線分析装置を校正するための方法であって、

(a) 被験者から複数の血液サンプルを所定の期間の間第1の所

定の時間間隔でそれぞれ採取し上記血液サンプルのそれぞれについて血糖値測定を行なうことと、

(5) 上記被験者の体部を通じて所定の期間の間第2の所定の時間間隔で近赤外線吸収光の測定値を得ることおよび上記測定値を記録することと、

(6) 上記血液サンプルの血糖測定値を上記近赤外線光測定値で線型補間するための手段を用いる校正区間分析を施行して上記被験者のために上記近赤外線分析装置を校正することを含む方法。

63. 上記第1の所定の時間間隔がおよそ10分からおよそ20分の間であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

64. 上記第2の所定の時間間隔がおよそ1分からおよそ3分の間であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

65. 上記所定の期間がおよそ45分からおよそ90分の間であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

66. 上記所定の期間がおよそ60分であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

67. 上記第1の所定の時間間隔がおよそ15分であることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

68. 上記第1の所定の時間間隔が上記期間の少なくとも他の1つに相対してべきな精度を有する時間間隔を少なくとも1つ含むことを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

69. およそ40からおよそ90の吸光度測定がなされることを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

70. 上記線型補間において使用する区間分析アルゴリズムがおよそ3または4つの区間を使用することを特徴とする請求の範囲第69項に記載の方法。

71. (a) 上記体部をそれぞれが他のそれぞれとは異なる温度を有する複数の領域に置き、上記体部の標識温度からの上記体部の温度変化を生成する段階と、

(b) 上記温度変化が上記体部に生成された後で上記体部を通して上記近赤外線光測定値の少なくとも1つを得る段階をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第62項に記載の方法。

72. 血液の既知の性質の未知の値の測定のための近赤外線分析装置を校正するための方法であって、

(a) 第1の所定の時間間隔で所定の期間にわたって複数の血液サンプルを被験者からそれぞれ採取してそれぞれの血液サンプルについて上記既知の性質の値を得ることと、

(b) 第2の所定の時間間隔で上記所定の期間にわたって上記被験者の体部を通じた近赤外線光測定値を得て、上記測定値を記録することと、

(c) 上記近赤外線光測定値を用いて上記血液サンプルのそれぞれで上記既知の性質の上記値のそれぞれを線型補間するための方法を用いる校正区間分析を施行して上記被験者のために上記近赤外線分析装置を校正することを含むことを特徴とする方法。

73. 被験者の体部に存在する血液被分析物の非侵襲的測定のための近赤外線分析装置であって

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液中に導入するための近赤外線エネルギー供給源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から放射される近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近接させ調整して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の上記血液中に存在する上記被分析物の量を表す第2の信号に処理するための処理手段を含むことを特徴とする装置。

74. 被験者の対部内に存在する血液被分析物の非侵襲的測定のための近赤外線分析装置であって、

(a) 近赤外線エネルギーを被験者の体部に存在する血液中に導

入するための近赤外線エネルギー供給源を含む導入手段と、

(b) 上記体部から放射される近赤外線エネルギーを検出するための検出手段と、

(c) 上記近赤外線導入手段と上記検出手段を上記体部に近接させ調整して位置決めするための位置決め手段と、

(d) 上記検出手段によって生成された第1の電気信号を上記被験者の上記血液中に存在する上記被分析物の量を表す第2の信号に処理するための処理手段と、

(e) 上記導入手段と上記検出手段と上記処理手段を格納するための筐体手段と、

(f) 上記筐体手段に嵌合し上記第2の信号を含むデータを保存するためのメモリー手段を含む最終目的のカートリッジ手段を含むことを特徴とする装置。



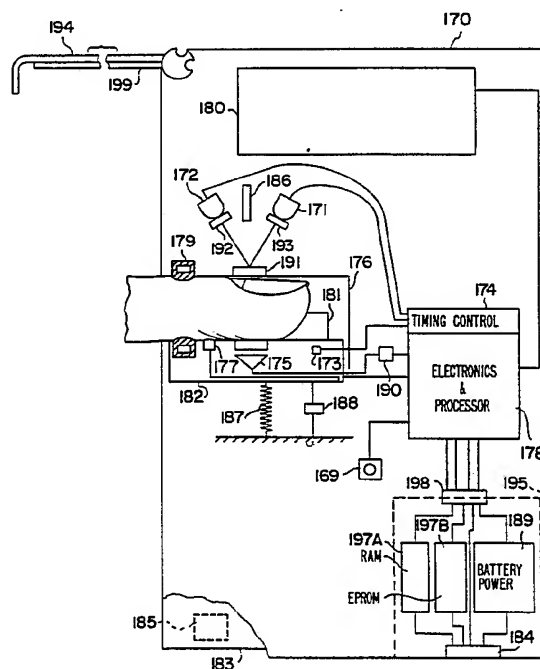
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : G01N 21/35		A1	(11) International Publication Number: WO 92/00513
(21) International Application Number: PCT/US91/04616		(43) International Publication Date: 9 January 1992 (09.01.92)	
(22) International Filing Date: 27 June 1991 (27.06.91)			
(30) Priority data:			
544,580	27 June 1990 (27.06.90)	US	
565,302	10 August 1990 (10.08.90)	US	
682,249	9 April 1991 (09.04.91)	US	
(71) Applicant: FUTREX, INC. [US/US]; P.O. Box 2398, 6 Montgomery Village Avenue, Suite 620, Gaithersburg, MD 20879 (US).		(74) Agents: ROTHWELL, G., Franklin et al.; Rothwell, Figg, Ernst & Kurz, 1700 K Street, N.W. #800, Washington, DC 20006 (US).	
(72) Inventors: ROSENTHAL, Robert, D. ; 9805 Hallowell Place, Gaithersburg, MD 21227 (US). PAYNTER, Lynn, H. ; 7886 Marioak Drive, Elkridge, MD 21227 (US). MACKIE, Linda, H. ; 14716 Lake Terrace, Rockville, MD 20853 (US).		(81) Designated States: AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), DE (European patent), DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB (European patent), GN (OAPI patent), GR (European patent), HU, IT (European patent), JP, KP, KR, LK, LU (European patent), MC, MG, ML (OAPI patent), MR (OAPI patent), MW, NL (European patent), NO, PL, RO, SD, SE (European patent), SN (OAPI patent), SU, TD (OAPI patent), TG (OAPI patent).	
		Published With international search report. With amended claims and statement.	

(54) Title: NON-INVASIVE MEASUREMENT OF BLOOD GLUCOSE

(57) Abstract

Near-infrared quantitative analysis instruments (170) non-invasively measure blood glucose by analyzing near-infrared energy following intertactance with venous or arterial blood, or transmission through a blood containing body part. A replaceable cartridge (195) stores data unique to an individual patient/user. The analysis instruments (170) are accurate and readily lend themselves to at-home testidiabetics. A method is also disclosed for easily and reliably custom calibrating near-infrared quantitative analysis instruments including obtaining a plurality of blood samples and blood glucose level measurements thereof at a predetermined time interval. These values are entered into the analysis instrument. Near-infrared optical measurements of the individual are simultaneously taken using the analysis instrument at another predetermined time interval. Calibration regression analysis is performed on the data to custom calibrate the analysis instrument which involves linearly interpolating the blood sample glucose measurements with the near-infrared optical recordings.



FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	ES	Spain	MG	Madagascar
AU	Australia	FI	Finland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	France	MN	Mongolia
BE	Belgium	GA	Gabon	MR	Mauritania
BF	Burkina Faso	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BG	Bulgaria	GN	Guinea	NL	Netherlands
BJ	Benin	GR	Greece	NO	Norway
BR	Brazil	HU	Hungary	PL	Poland
CA	Canada	IT	Italy	RO	Romania
CF	Central African Republic	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Congo	KP	Democratic People's Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KR	Republic of Korea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Germany	MC	Monaco	US	United States of America
DK	Denmark				

NON-INVASIVE MEASUREMENT OF BLOOD GLUCOSEBACKGROUND OF THE INVENTIONField of the Invention

This invention relates to instruments and methods and instrumentation for the non-invasive quantitative measurement of blood analytes. This invention further relates to instruments and methods for the non-invasive
5 quantitative measurement of blood glucose. More particularly, this invention provides a hand-held blood glucose analysis instrument including a replaceable cartridge containing data concerning a particular patient. This invention also relates to a method for
10 providing custom calibration for near-infrared instruments for measurement of blood analytes.

Description of Background Art

Information concerning the chemical composition of
15 blood is widely used to assess the health characteristics of both people and animals. For example, analysis of the glucose content of blood provides an indication of the current status of metabolism. Blood analysis, by the detection of above or below normal levels of various
20 substances, also provides a direct indication of the presence of certain types of diseases and dysfunctions.

The normal method of determining blood chemistry is by removing a sample of blood (e.g. 5-10 ml) and performing one or more standard chemical tests. These
25 types of tests are moderately expensive, require one class of trained technicians to remove the blood and another class of trained technicians to perform the chemical tests. Moreover, the results of the blood tests

often are not available for several hours, and sometimes even several days.

Recently, an alternative type of technology (i.e. self-contained instruments) has been introduced for
5 relatively rapid blood screening of a large number of subjects. These instruments, in general, use a much smaller blood sample (approximately .25 ml) from a "finger poke." This small blood sample is placed on a chemically-treated carrier and entered into the
10 instrument. These instruments normally provide either an individual analysis (e.g., glucose level) or multiple analyses in a few moments. These types of instruments unfortunately are quite costly, e.g., in the range of several thousand dollars.

15 A third class of blood instrumentation is available for the specific purpose of determining glucose level in people with diabetes. This technology also uses a small sample from a finger poke and the sample is placed on a chemically treated carrier which is inserted into a
20 portable battery operated instrument. In general, these instruments provide a single function, i.e., measurement of glucose. Although these specialized instruments are relatively low cost (\$300 or less is typical), the cost of the disposable carrier "stick" must be considered.
25 Since some diabetic patients may require glucose analysis four or more times a day, the cost over a period of a year can become significant.

Current glucose analytical systems require blood to be extracted from the body prior to performing the
30 analysis. This blood withdrawal requirement limits the application of such testing; many people who may be interested in knowing their glucose level are reluctant to have either their finger poked or blood samples removed by hypodermic needle. This reluctance or anxiety
35 in allowing blood sample removal is due to concern over

the possibility of infection, discomfort (pain) and generalized patient fear.

Thus, there is a great need for non-invasive analytical instruments and methods that would provide essentially the same accuracy as conventional blood glucose tests. Moreover, there is a need for a non-invasive low-cost method for measurement of glucose in diabetic patients.

Near-infrared (sometimes referred to herein as simply "near-IR") quantitative analysis is widely used in the field of agriculture for determining chemical compositions within grain, oilseeds, and other agricultural products. As an example, near-IR energy reflected from the surface of finely ground seeds and grain provides information concerning protein and moisture content. For a general introduction to near infrared quantitative analysis, see "An Introduction to Near-Infrared Quantitative Analysis" presented by Robert D. Rosenthal at the 1977 Annual Meeting of the American Association of Cereal Chemists. Near-infrared technology has been extended to allow totally non-destructive measurements by using light transmission through a sample as discussed in "Characteristics of Non-Destructive Near-Infrared Instruments for Grain and Food Products" by Robert D. Rosenthal, presented at the 1986 Meeting at the Japan Food Science Institute. Although this transmission approach avoids the need to finely grind the sample, it is not suited for use where access to two opposite surfaces is not available.

One example of this transmission approach is provided in U. S. Patent No. 4,621,643 (New, Jr. et al., 1986) which relates to an optical oximeter apparatus for determining pulse rate and degree of arterial oxygen saturation. Light energy is passed through an appendage of the body, e.g. a finger, and strikes a detector

positioned on a side of the appendage opposite from the light source. Pulse rate and saturated oxygen are calculated from coefficients of extinction of light at the selected wavelengths.

5 Another approach to near-infrared quantitative analysis, using near-infrared interactance, was developed for non-invasively measuring body fat content. This approach is described in "A New Approach for the Estimation of Body Composition: Infrared Interactance,"
10 Joan M. Conway et al., The American Journal of Clinical Nutrition, 40: Dec. 1984, pages 1123-1230. In this non-invasive technique, a small optical probe that allows optical energy to enter the arm is placed on the biceps. The percent body fat of the entire body is determined by
15 measuring the spectrum change of the energy returned from an area adjacent the light entry point.

A limitation of the near-infrared blood glucose measurement instruments is that each may be required to be custom calibrated for each individual user. The need
20 for individual custom calibration results from the different combination of water level, fat level and protein level in various individuals which causes variations in energy absorption. Since the amount of glucose in the body is less than one-thousandth of these
25 other constituents, variations of these constituents which exist between people may make a universal calibration unlikely.

The current approach for custom calibrating near-infrared blood glucose measurement instruments is to use
30 an in vitro technique that requires removing blood from the subject and having an automatic instrument measure the glucose level of that blood. Such in vitro measurements are typically made with either the commercially available Biostator or the experimental
35 Kowarski Continuous Monitor. Each of the above

instruments requires a catheter to be inserted into the subject and blood withdrawn over a one-to two-hour period. Although such an approach is feasible, it places a significant new burden on the doctor and the medical facility to have enough time, room and equipment to be able to calibrate instruments in this fashion.

Thus, there is a great need for a technique which allows an individual user to easily and reliably custom calibrate the near-infrared instrument.

SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, a near-infrared quantitative analysis instrument for measuring blood glucose comprises means for introducing near-IR energy into blood present in a body part of a subject, means for detecting near-IR energy emerging from the subject, means for converting an electrical signal corresponding to the detected energy into a readout indicative of the quantity of glucose present in the blood of the subject, and means for positioning the introducing means and detecting means adjacent to the body part of the subject.

The present invention also provides methods for the near-infrared quantitative analysis of blood glucose, these methods including the steps of introducing near-IR energy into the blood within a body part of a subject, detecting near-IR energy emerging from the subject, the detector providing an electrical signal upon detecting said emerged energy, and processing the electrical signal to provide a second signal indicative of the amount of glucose present in the blood. Some of these inventive methods utilize the principle of near-IR transmission while others utilize the principle of near-IR interactance.

In accordance with another aspect of the present invention, a near-infrared quantitative analysis instrument for measuring blood glucose comprises means for introducing near-IR energy into blood present in a blood vessel, means for detecting near-IR energy following interactance of the same with the blood, and means for positioning the introducing means and detecting means over a blood vessel of the subject.

This aspect of the invention further relates to methods wherein near-IR energy is introduced into a vein or artery of a subject and interacts with blood glucose, the near-IR energy emerging from the subject is detected by a detector which provides an electrical signal, and the signal is processed to provide a readout indicative of the amount of glucose in the blood.

This aspect of the invention also relates to means and methods for marking a position over a vein or artery of a subject and then aligning a near-IR analysis instrument with the markings to accurately position the instrument.

Another aspect of the invention relates to an apparatus for measuring blood glucose via near-IR transmission through a blood-containing body part, the apparatus including means for introducing near-IR energy into one side of a body part, means for detecting near-IR energy emerging from an opposite side of the body part and means for positioning the near-IR introducing and detecting means on opposite sides of the body part.

This aspect of the invention also relates to methods for measuring blood glucose via near-IR transmission including the steps of introducing near-IR energy into one side of a blood-containing body part, detecting near-IR energy emerging from an opposite side of the body part and calculating blood glucose content.

In accordance with another aspect of the invention, a near-infrared quantitative analysis instrument comprises means for measuring blood glucose via near-IR transmission through a blood-containing body part, the instrument including means for introducing near-IR energy into one side of a body part, means for detecting near-IR energy emerging from an opposite side of the body part and means for positioning the near-IR introducing and detecting means on opposite sides of the body part.

10 The analysis instrument is comprised of a lightweight, hand-held instrument including a base housing unit and a replaceable cartridge means which engages the base unit. The replaceable cartridge includes a memory device for storing data associated with
15 a particular patient and the particular base unit, and may also include the power source for the analysis instrument. The data stored in the replaceable cartridge may include a series of glucose readings and calibration constants custom calibrated for the individual user.

20 In accordance with another aspect of the present invention, a low-cost method and means for providing custom calibration for near-infrared instruments for measurement of blood glucose comprises obtaining a plurality of blood samples from an individual at a
25 predetermined time interval and for a predetermined period of time. Blood glucose measurements for each blood sample are obtained and are entered into the near-infrared instrument. Non-invasive near-infrared optical absorption measurements are concomitantly taken through a
30 body part of the individual at a second predetermined time interval and are recorded in the analysis instrument. Calibration regression analysis is then performed utilizing means for linearly interpolating the blood sample glucose measurements with the near-infrared

optical measurements to custom calibrate the near-infrared instrument for the individual.

Another aspect of the present invention relates to a method of compensating for calibration errors resulting from changes in an individual's skin temperature. This technique involves producing a change in the individual's skin temperature while obtaining the non-invasive near-infrared blood glucose measurements. The individual's skin temperature is thereby forced to have a meaningful temperature range during the calibration process.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a partially schematic elevational view of a near-infrared quantitative blood analysis instrument to which the present invention pertains;

FIGS. 2A and 2B are partially schematic elevational views of alternate embodiments of near-infrared quantitative analysis instruments;

FIG. 3 is an elevational view of a location device for use with the instrument shown in FIG. 1;

FIG. 4 illustrates one embodiment for practicing the inventive method;

FIGS. 5A and 5B illustrate two known configurations for interposing filters in a light path;

FIG. 6 is a plot of $\log (1/I)$ versus wavelength;

FIG. 7 illustrates a wavelength search study via a plot of correlation coefficient versus wavelength;

FIGS. 8 and 9 illustrate plots of correlation coefficient versus wavelength for first derivative equations;

FIGS. 10 and 11 illustrate plots of correlation coefficient versus wavelength for second derivative equations;

FIG. 12 is a plot of $\log (1/I)$ versus wavelength which illustrates near-infrared energy absorption by water;

5 FIG. 13 is a plot of $\log (1/I)$ versus wavelength illustrating two measurement wavelengths which straddle a water band;

FIG. 14 illustrates that energy absorption by water varies with temperature;

10 FIG. 15 illustrates a difference spectra of glucose absorption of near-infrared energy in the body;

FIG. 16 is a plot of correlation versus wavelength illustrating the effect of a temperature term in the linear regression equation;

15 FIG. 17 is a plot of mid-wavelength and correlation versus gap between wavelength "A" and "B";

FIGS. 18A-D illustrate classes of peaks which correspond to the shape of a correlation versus wavelength curve;

20 FIG. 19 illustrates a non-invasive glucose measurement instrument according to another embodiment of the present invention;

FIG. 20 illustrates a non-invasive glucose measurement instrument according to another embodiment of the present invention;

25 FIG. 21 illustrates a hand-held non-invasive glucose measurement instrument according to another embodiment of the present invention;

FIG. 22 illustrates a bottom view of the non-invasive glucose measurement instrument of FIG. 21;

30 FIG. 23 shows a schematic representation of a replaceable cartridge according to the present invention;

FIGS. 24A-D are plots of official laboratory glucose values versus near-IR instrument glucose values illustrating potential extrapolation errors;

FIG. 25A and 25B show different sized finger inserts for the glucose measurement instrument;

FIG. 26 shows an interactance type non-invasive glucose measurement instrument according to one
5 embodiment of the present invention;

FIG. 27 shows a side view of the interactance instrument of FIG. 26.

FIG. 28 is a flow diagram illustrating the method for custom calibrating a near-infrared analysis instrument
10 for the measurement of blood glucose levels according to the present invention;

FIG. 29 shows a schematic representation of custom calibration instrumentation according to another aspect of the present invention;

FIG. 30 shows a schematic representation of custom calibration instrumentation according to another aspect
15 of the present invention; and

FIG. 31 is a graph showing near-infrared energy absorption by water as a function of temperature.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

In accordance with one embodiment, the invention uses the principle of light interactance to measure blood glucose level non-invasively by locating an optical
25 transmitter and a detector on the skin surface near either an artery or a vein. Alternatively, the invention uses the principle of light transmission through a portion of the body that has relatively uniform profusion of blood in order to measure blood glucose non-
30 invasively.

In general, the arteries and veins of the human body are buried deep in the body to protect them from possible harm. However, in certain locations of the body, these blood-carrying vessels are close to the skin surface.
35 This is particularly true for veins. Some examples of

such locations are at the crease of the elbow, the wrist, the back of the hand, and the bridge of the nose. Since the concentration of glucose is relatively constant in both the veins and arteries, valid measurements can be
5 obtained in either. However, because veins are generally closer to the skin's surface, they usually are the better candidate for non-invasive measurements.

The finger-tip is another site particularly well suited for performing blood measurements with near-IR
10 light. The blood supply is distributed within the finger tip and, thus, small variations in the placement of a near-IR emitter or detector will not have a profound effect on the measurement results.

According to one embodiment of the invention
15 utilizing near-IR interactance analysis techniques, near-IR light energy at bandwidths centering on one or more wavelengths of interest is passed through the skin and connective tissues and into a blood vessel of a subject. A portion of the energy re-emerges from the blood vessel
20 of the test subject and is detected by a detector. Following amplification of the detector-generated signal, the amplified output is processed into an output signal indicating the amount of glucose in the subject's blood. The output signal drives a display device for providing a
25 visual display of blood glucose content.

According to another embodiment of the invention utilizing near-IR transmission analysis techniques, near-IR light energy at bandwidths centering on one or more
wavelengths of interest is transmitted through a blood-
30 containing portion of the body of a test subject. The near-IR energy emerges from the test subject, generally opposite from the near-IR source, and is detected by a detector. Following amplification of the detector-generated signal, the amplified output is processed into

an output signal indicating the amount of glucose in the subject's blood.

In one embodiment utilizing near-IR interactance, the entire analytical instrument, including near-infrared
5 source, transmitter, detector, amplifier, data processing circuitry and readout is contained within a lightweight hand-held unit. See Fig. 1. Infrared emitting diodes (IREDS) disposed in one chamber of the unit are focused to transmit near-IR energy of preselected wavelength(s)
10 to, e.g., a prominent vein of the wrist. The near-IR energy interacts with the constituents of the venous blood and is re-emitted from the vein. A detector housed within a second chamber of the unit is disposed along the vein a distance (l) from the emitter and collects this
15 energy. The detected signal is amplified and data processed into a signal indicative of the amount of glucose in the blood. This signal is then fed to a readout device (preferably a digital readout) for recordation by a technician or direct analysis by a
20 physician or the subject.

Other near-IR apparatus, such as the optical probe and associated instrumentation described in U.S. Patent No. 4,633,087 (Rosenthal), are useful in the practice of the present methods in which near-IR interactance is used
25 to quantitatively measure blood glucose levels.

This embodiment can utilize a location device specially adapted to permit the user to locate the interactance instrument discussed above accurately along a vein. The location device permits the skin to be
30 marked to ensure that repeated measurements are taken from the same location.

In the lightweight, hand-held interactance analysis instrument 10 illustrated in Fig. 1, included is one or more means for providing at least one point source of
35 near-infrared energy of a predetermined bandwidth of

interest which is positioned within a first chamber 30 of the instrument 10. The near-infrared point source means is positioned so that near-infrared energy being emitted from the point source means will be focused by lens 12 through window 14 and onto the skin of the test subject. The near-infrared point source means may comprise one or a plurality of infrared emitting diodes (IREDS). Two such IREDS 16, 16' are visible in the embodiment illustrated in Fig. 1. In other embodiments employing a plurality of IREDS, three, four or more IREDS may be utilized as the point source means.

In lieu of laborious characterization and sorting of each IRED, narrow bandpass optical filters (as shown schematically in Fig. 1) can be provided between the infrared emitting diodes and the lens 12. According to this embodiment, a filter 23 is positioned between each IRED and lens 12 for filtering near infrared radiation exiting each IRED and thereby allowing a narrow band of near-infrared radiation of predetermined wavelength to pass through the filter and lens 12. Utilization of narrow bandpass optical filters provides for specific wavelength selection independent of the center wavelengths of the particular infrared emitting diodes being used. Measurements can be taken inside the half power bandwidth of the IREDS, or alternatively, outside the half power bandwidth of the IREDS as disclosed in U.S. Patent No. 4,286,327. Figs. 5A and 5B illustrate two other known configurations for interposing filters 23' and 23", respectively, in a light path. The light source in Figs. 5A and 5B can be either a light bulb 17 or 17', respectively, or one or more IREDS.

An optical detector, illustrated schematically in Fig. 1 and designated by reference numeral 28, is disposed within a lower end portion 42 of a second chamber 40 in case 20. Inner wall 22 is positioned

between detector 28 and illumination section 30, thereby providing an optically-isolating mask which prevents near infrared radiation from the point source means and/or lens 12 from impinging directly on detector 28. The near-infrared optical detector 28 generates an electrical signal when near-infrared radiation is detected thereby.

The optical detector 28 is connected to the input of an electrical signal amplifier 32 by suitable electrical conducting means 33. Amplifier 32 may be an inexpensive integrated circuit (IC) signal amplifier, and amplifies the signals generated when near-IR energy strikes detector 28. The output of amplifier 32 is fed to a controller/data processor and display driver 34 which provides a signal to readout device 36. The readout device 36 may have a digital display for directly displaying the amount of glucose present in the subject's blood.

The embodiment of Fig. 1 includes an optical filter 29 for shielding all but the desired near-IR energy from detector 28. Filter 29 and window 14 are positioned for direct contact with the skin of the test subject. An optically clear window can be employed in lieu of filter 29, if desired, and in lieu of the window opening 14.

As noted earlier, the embodiment illustrated in Fig. 1 utilizes the principle of near-IR interactance for quantitative analysis. In interactance, light from a source is shielded by an opaque member from a detector so that only light that has interacted with the subject is detected.

In use, the analysis instrument 10 is positioned so that its flat bottom surface rests on the skin directly above the prominent vein of the wrist of a test subject. Light at the selected wavelengths emerging from the instrument interacts with venous blood of the subject and

is detected by detector 28. Detector 28 generates an electrical signal which is processed as described above.

Accurate analysis is facilitated when the user locates the transmitter and detector filter (or window) directly over the prominent vein of the wrist. The location device illustrated in Figure 3 simplifies this procedure. The device 50 is constructed of, e.g., a plastic material and has an overall length L equal to the length L of the analysis instrument 10 of Figure 1. Two holes 51 are present in the device and are located in the same relation as 14 and 29 in Figure 1, on midline 52, a distance l apart corresponding to the distance l of Figure 1. The holes 51 permit observation of the prominent vein. When the device is placed on the wrist and the vein is centered in each hole 51, the wrist is marked (e.g. with a felt-tipped pen) at notches 53. The location device is then removed and replaced by the analysis instrument 10 with assurance that the instrument is properly located over the vein.

An alternate procedure for practicing the inventive method is accomplished by the use of fiber optic light probes as seen in Figure 4. These probes are connected with a near-IR analysis instrument such as the commercially available TREBOR-70 scanning spectrophotometer which has been adapted to process a signal for glucose analysis. A probe 60 is placed over the prominent vein and transmits near-IR energy of the desired wavelength(s). The near-IR energy interacts with the blood constituents and is collected by a second probe 62 placed over the vein a short distance l from first probe 60. A detector associated with the analytical instrument provides an electrical signal which is processed, as described above, to reveal quantitative information concerning blood glucose.

It has been found that accurate quantitative analysis of blood glucose levels can be made at a variety of wavelengths with both interactance and transmittance technologies. In presently preferred embodiments
5 illustrated in Figures 2A and 2B, near-IR light energy is transmitted through the finger of the test subject and then detected by an optical detector. As in the above described embodiments, a combination of measurement
10 wavelengths is selected which emphasizes the glucose absorption and removes the effect of interfering absorption, for example, due to water, fat and protein.

In the embodiment shown in Figure 2A, a near-IR probe 100 is adapted to be placed over the finger F of a test subject and in this particular embodiment includes a
15 point source means of near-IR light energy comprised of at least two IREDs 116 disposed within an upper flange 110. Each IRED is paired with a narrow bandpass optical filter 123 and is optically isolated via opaque light baffle 119. The inwardly-facing surface of flange 110 is
20 provided with an optional optically clear window 114 for placement against the subject's finger.

Upper flange 110 is hinged about shaft 111 to lower flange 120, and a spring 112 serves to maintain the flanges in a closed position. An optical detector 128 is
25 disposed in lower flange 120 opposite the near-IR source 116. The detector is disposed behind an optional window 129 which can be constructed of a material which is either optically clear or which excludes interfering light yet permits the desired near-IR light to pass. A
30 finger stop 103 helps place and maintain the subject's finger in its proper position within the probe 100. Each of the flanges is provided with light-shielding barriers 113 (shown in phantom in Figure 2A) to block ambient light from entering the probe.

In this embodiment the IREDs are pulsed, i.e., energized in sequence, so that the detector 128 receives light transmitted from only one of the IREDs at any one time. This pulsed IRED technology is described in U.S. Patent No. 4,286,327 which is incorporated herein by reference. In other similar embodiments a group of IREDs (and optional narrow bandpass filters) with substantially identical center wavelength output can be pulsed.

Probe 100 is an electrical connection with a processor unit which is schematically illustrated in Figure 2A. The processor unit houses a power source, signal amplifying, data processing and display circuitry as described in connection with the embodiment of Figure 1 and standard in near-IR analysis instrumentation.

An alternate embodiment is seen in Figure 2B. Here, probe 110 includes a single constant output IRED 116 installed behind an optional window 129. Light transmitted through the finger is gathered by optical funnel 112A, which is constructed of a transparent or translucent material, and detected by multiple detectors 128. The detectors are optically isolated from one another by opaque light baffle 119. Each detector is paired with a narrow bandpass optical filter 123 and thus is set up to detect only light within the narrow wavelength range of its filter.

Near-IR point source means 116 can consist of one or more IREDs of known bandwidth and center frequency output or, as described above, can include a narrow bandpass optical filter within the light path to provide for the detection of only those wavelengths which are of interest. Multiple wavelengths can be utilized in transmission analysis and can be generated via multiple IREDs provided they are consecutively illuminated. Another approach is to use a single IRED with multiple bandpass filters which are mechanically moved through the

light path as seen in Figures 5A and 5B. A third approach uses a single or group of IREDs capable of emitting a plurality of desired wavelengths with the use of multiple optical filters, each filter being associated with a respective detector. Single IREDs which emit two, three or four narrow bandwidths are commercially available.

In use, the finger of the test subject is inserted between the flanges 110 of the probe 100. Near-IR light energy is emitted by the point source means, is transmitted through the finger and is detected by optical detector 128. The electrical signals produced by the detectors are transmitted via line 130 to a controller/processor unit 150 where the signal is amplified and data processed using a suitable algorithm as described below. Blood glucose level is displayed on a readout device which preferably includes a digital display.

Accurate measurements of the concentration of blood glucose can be made using near-IR quantitative analysis algorithms which have only a single variable term, such as the following:

Approximated First Derivative Algorithm

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_G - \log 1/I_H]$$

Approximated Second Derivative Algorithm

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

Normalized First Derivative Algorithm

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_G - \log 1/I_H]}{[\log 1/I_I - \log 1/I_J]}$$

Normalized Second Derivative Algorithm

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

where C denotes concentration of glucose present in the blood, K_0 is the intercept constant, K_1 is the line slope of the variable term, and the $\log 1/I$ terms each represent an Optical Density (O.D.) value at a particular wavelength. In Fig. 6, an example of an overall absorbance curve for a test subject is shown, wherein $\log 1/I$ (O.D.) values for the above algorithms are plotted. In Fig. 6, optical energy is absorbed at wavelength B proportional to the constituent being measured, and optical energy is absorbed at wavelength E proportional to the total substance being measured. Points 151 and 152 are first derivative midpoints. The distance between, for example, wavelength G and wavelength H is referred to herein as the "gap" between two wavelengths. It has been found that a plurality of wavelength pairs, all centered on the same wavelength, can be used in the above algorithms. These algorithms are easily programmed into suitable microprocessor circuitry by those skilled in the art. The use of these single variable term equations is highly desirable because it allows simplified instrument calibration, thereby allowing the production of low-cost instruments.

The intercept constant K_0 and the slope constant K_1 are determined by individually calibrating each unit.

Another class of usable near-IR standard algorithms involves the use of multiple regression terms. Such terms can be individual $\log 1/I$ terms or can be a multiple number of first or second derivative terms with or without a normalizing denominator. Such multiple terms may provide additional accuracy, but introduce

higher calibration expense which results in a more expensive instrument.

5 Data on a plurality of physical parameters of the test subject can also be utilized in conjunction with multiple wavelength measurement of near-infrared interactance, as in prior U.S. Patent No. 4,633,087, to improve the accuracy of the present blood glucose measurements.

10 Selection of combinations of wavelengths which emphasize glucose absorption and remove possible interfering absorptions can be performed by computer search studies. In general, a suitable combination of wavelengths will include at least one wavelength which is sensitive to blood glucose, and at least one wavelength
15 which is insensitive to blood glucose (reference wavelength). The following examples show results of wavelength search studies, which are provided herein for illustrative purposes only, and are not to be construed in a limiting sense.

20 Example I

Figure 7 presents correlation coefficient versus wavelength data from a search study utilizing an approximated first derivative algorithm as defined above, and illustrates that the use of the wavelength pair of
25 $980 \pm$ (plus and minus) 35 nm provides a high correlation between blood glucose and absorption of near-IR energy at those two wavelengths. Figure 7 utilizes the above approximated first derivative algorithm, wherein G and H are as shown in Figure 6, and equal to 945 nm and 1015
30 nm, respectively. Thus, in this example, the "gap" is 70 nm (1015 nm - 945 nm). The number of samples tested was 30 in this case. The value of K_0 in the approximated first derivative algorithm is 196.9 and for K_1 is 4,802.6. In this case, the standard deviation was 13.54,
35 with a correlation of +0.948. Reference numeral 154 of

Figure 7 indicates a range of candidates for wavelength H with a "gap" equal to 70 nm and a "smoothing" factor of 41. "Smoothing" is the modification of data derived from a scanning spectrophotometer in order to simulate the results which would be obtained at the half power bandwidth of optical filters. "Smoothing" involves taking log 1/I data at an equal number of wavelengths above and below each wavelength of interest and averaging the results. Thus, with a "smoothing" value of 41, data is taken at 20 wavelengths above and 20 wavelengths below the bandwidth of interest, in addition to each wavelength of interest. An example of one embodiment of the invention uses IREDs which provide near-IR energy at two frequencies which are, respectively, equidistant above and below approximately 980 nm, i.e., they can be represented by the formula $980 \pm x$ nm. The value of x is not unduly critical so long as the two frequencies are centered on approximately 980 nm. A suitable value for x can be, for example, a number from 10 to 40.

20 Example II

Figure 8 shows that a suitable wavelength for a numerator in the above normalized first derivative algorithm is approximately 1013 nm (i.e., 980 nm + 35 nm) wherein $K_0 = 296.8$, $K_1 = -175.6$, "gap" G-H: 70 nm, wavelength J: 915 nm, "gap" I-J: 20 nm, standard deviation = 12.21 and correlation = - 0.958 (30 samples).

Example III

Figure 9 shows that there are many wavelength regions that can provide midpoint wavelengths for use in the denominator of the above normalized first derivative algorithm when the numerator utilizes 980 ± 35 nm wavelengths, wherein K_0 , K_1 , "gap" G-H, gap I-J, standard deviation, correlation and sample size are the same as in Example II and Figure 8, and wherein wavelength H is 1013 nm. Examples of such wavelength regions are seen to be

from 610 to 660 nm, from 910 to 980 nm and from 990 to 1080 nm.

Example IV and V

Figures 10 and 11 illustrate optimum center
5 wavelengths for use in the normalized second derivative
algorithm described above. Figure 10 is a plot of
correlation coefficient versus wavelength which shows
that a suitable numerator center frequency is
approximately 1020 nm, wherein in the above normalized
10 second derivative algorithm, $K_0 = 205,856$, $K_1 = 356.457$,
"gap" A-B and B-C = to 53 nm, wavelength E: 850 nm, "gap"
D-E and E-F = to 68 nm and standard deviation = 20.44 (47
samples). Figure 11 shows that a denominator center
frequency of about 850 nm is suitable, wherein K_0 , K_1 ,
15 "gap" A-B and B-C, "gap" D-E and E-F, standard deviation,
and sample size are as in Figure 10, and wherein
wavelength B is 1020 nm.

The accuracy of the preferred near-IR transmission
embodiments shown in Figs. 2A and 2B can be further
20 improved by altering the algorithm to include finger
thickness as a parameter. According to Lambert's law,
energy absorption is approximately proportional to the
square of the thickness of the object. The thickness of
the test subject's finger can be quantified by installing
25 a potentiometer 140 between the flanges of the probe 100
as seen in Figures 2A and 2B. The output of the
potentiometer, which is in electrical connection with the
data processing circuitry, is indicative of finger
thickness. A non-linear potentiometer can approximate
30 the T^2 value via its output alone so that a separate
squaring calculation step is not necessarily required.

Selection of suitable combinations of measurement
wavelengths can take into account the identification and
removal of possible interfering absorptions, such as due
35 to water. Figure 12 illustrates that water is one of the

strongest absorbers of near-IR energy. The effect of this inherent strong absorption is magnified by the very high water content in the human body (i.e., approximately 60% for the average person). Thus, measurements in the near-infrared must be performed with care to avoid being distorted due to slight changes in body water caused by either dehydration (e.g., perspiration) or due to excessive intake of fluids.

This care is particularly critical when trying to measure blood glucose. This is because of the extremely low concentration of glucose level in the blood (average of approximately 100 milligrams per deciliter).

The wavelength search studies discussed above illustrate that where the mid-wavelength between the two measurement wavelengths would be approximately at the center of a water "dead band" (i.e., minimal interference due to water), good measurement has been provided (see Figure 7). The reason for this is that these two measurement wavelengths straddle the water "dead band," and thereby minimize errors due to the change in water content. Figure 13 illustrates that the two measurement wavelengths which straddle the water band correspond to the wavelength pair in Figure 7 which provides a high correlation between blood glucose and absorption of near-IR energy.

However, Figure 14 illustrates the well-known phenomenon that the water absorption curve varies with change in temperature. Since temperature at different extremities on the body can vary for a variety of reasons, illness or ingestion of cold or hot fluids/foods, the potential for error in glucose measurement made where the wavelength pair straddles the water band may become excessive.

To overcome this potential temperature limitation, two regions of the spectrum have been discovered that

appear to be well suited for measurement of blood glucose. These are indicated as Region "J" and Region "K" in Figure 12 for the standard near-IR absorption curve for water. In Region "J", the water absorption curve reaches a minimum near 1070 nm. In this region, changes in water concentration would have the least effect of any place in the longer wavelength spectrum.

Figure 15 illustrates the effective spectra of glucose in the human body. This spectra was developed by subtracting two spectra obtained by transmitting optical energy at 1 nm intervals between 600 to 1100 nanometers through the distal portion of the index finger. The two scans were made approximately one hour apart during which time the subject drank a concentrated solution of dextrose, thereby raising the blood glucose level. Thus, this difference in spectra in Figure 15 is primarily due to glucose.

As shown in this figure, there is a broad absorption due to glucose that occurs between 850 and 900 nm as well as another one that occurs at approximately 1050 nm. Although other absorptions are occurring, they are not as well defined.

The glucose absorption that occurs at approximately 1050 nm causes a negative slope between approximately 1070 to 1100 nm (see Figure 12, Region "J"). This negative slope is measured by using two $\log 1/I$ measurements, for example, one at approximately 1070 nm and the other one at approximately 1090, and coincides favorably with the nadir point on water absorption curve (i.e., Region "J", Figure 12). Thus, a change in body water level would have minimal effect on the glucose reading in this area.

As stated above, one of the parameters affecting near-infrared accuracy is change in temperature of the subject being measured. Although there appears to be

little actual relationship between finger temperature and glucose level, it has been discovered that by adding a temperature term to the regression equation, a significant improvement in correlation coefficient occurs. The temperature term can be added to any of the near-IR quantitative analysis algorithms identified as providing accurate measurements of concentration of blood glucose, such as the following:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s$$

where C denotes concentration of glucose present in the blood, K_0 is the intercept constant, K_1 is the line slope of the variable term, K_2 is a calibration constant, the log $1/I$ terms each represent an Optical Density (O.D.) value at a particular wavelength and T_s represents the local surface temperature of the body where the optical reading is being made. The temperature term T_s can also be added to the algorithms for three, four or six wavelengths described above.

Figure 16 illustrates the improved correlation coefficients obtained in the Region "J" band using the temperature term T_s in the linear regression equation. Although the correlation in Region "J", approximately 1080 nm, is not the highest of any wavelength, it is of a level usable for a commercial instrument, particularly if consideration is given to potential errors introduced due to change in body water level.

In addition to the Region "J" band, the Region "K" band provides a unique measurement candidate for glucose. Figure 12 shows that the water curve has no significant slope from 780 nm to 810 nm (Region "K"). This water "dead band" provides a good wavelength region to measure glucose, as shown by the relatively steep slope of glucose in this region (see Figure 15).

Figure 17 further demonstrates the uniqueness of this Region "K". It shows that the "mid-point" wavelength (i.e., the wavelength halfway between wavelength "A" and wavelength "B") remains essentially constant independent of gap size. This is due to the "dead band" (i.e., no interference due to water). The importance of this Region "K" is further demonstrated by the fact that the correlation coefficient remains high (between 0.94 and 0.95) independent of gap size.

Another parameter affecting near-infrared analysis accuracy is ambient temperature change within the measurement instrument. It is known that the output of silicon optical detectors (the detector of choice in the spectrum regions of 600 to 1100 nm) is extremely sensitive to temperature changes. Thus, varying the "room temperature" could have negative effect on measurement reliability. By adding a third term to the regression equation, i.e., an ambient temperature term, a significant improvement in the correlation coefficient occurs. The ambient temperature term can be added to any of the near-IR quantitative analysis algorithms identified above, such as the following:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B] + K_2 T_S + K_3 T_A$$

wherein each term described above is the same, K_3 is a calibration constant and T_A represents the ambient temperature within the measurement instrument. The ambient temperature term can also be added to the algorithms for three, four or six wavelengths as described above.

In a preferred embodiment, a thermistor is used to measure the instrument's ambient temperature. Although alternative means could be used, a thermistor is the most practical solution for a battery powered instrument.

Accurate measurements of the concentration of blood glucose can be made using any suitable algorithm described above utilizing either two, four or six wavelengths. The two-wavelength model provides the lowest-cost instrument since only two optical measurements need be made. The applicability of the two-wavelength model has been verified by repeatedly testing a group of diverse people, such as those of different racial origins, sex, body fat and those without a history of diabetes. These tests demonstrated high correlation coefficients obtained (e.g., typical correlation coefficients exceed 0.93). Further, tests indicated that wavelengths "A" and "B" which provided the highest correlation were substantially different for each person.

This "wavelength uniqueness" for each person directly results from the individual's organic body composition. The human body is primarily composed of water (55% to 70%), fat (5% to 40%), and protein (5% to 15%). These three constituents add up to more than 95% of the total body composition. Since water, fat and protein all have strong near-IR absorption bands, the measurement of glucose (concentration of less than 0.1% of the body) must be made at wavelengths that have minimum interference by these major near-IR absorptions.

Since each individual has a different relative body composition, the minimum interference points where glucose can be measured differs greatly between individuals. In some instances, this change in wavelength can be as much as 50 nm. Tables I and II reproduced below illustrate this difference. The tables show the correlation coefficient versus measurement wavelength for three different individuals. A constant difference between A and B of 10 nm was retained for the measurements. As shown in Table I, Subject A's optimum "B value" was at 820 nm, where Subject B's optimum "B

value" was at 790 nm, and Subject C's optimum "B value" was at 840 nm.

	Table I				Table II			
5	FIGURE 18A				FIGURE 18B			
	Two Wavelength Model				Two Wavelength Model			
	For Halfpower Bandwidth = 15nm				For Halfpower Bandwidth = 60nm			
10	Person	R Correlation	"B" nm	GAP (A-B)	R Correlation	"B" nm	GAP (A-B)	
	A	.92	790	10	.93	790	10	
	A	.95	820	10	.93	820	10	
	A	.90	840	10	.91	840	10	
15	B	.93	790	10	.92	790	10	
	B	.88	820	10	.89	820	10	
	B	Low	840	10	.84	840	10	
20	C	Low	720	10	Low	790	10	
	C	.88	820	10	.84	820	10	
	C	.97	840	10	.86	840	10	

25 The Table I measurements were made using a near-IR source having an optical half-power band width of approximately 15 nm. This half-power band width is commonly used for near-infrared measurements and it can be provided by placing a narrow bandpass optical filter
30 in front of an infrared emitting diode.

Table II illustrates the same data as Table I except for the use of a very wide half-power band width. The half-power band width shown in Table II is equivalent to that provided by an infrared emitting diode without any
35 optical filter (approximately 60 nm). As shown in Table II, there is an accuracy penalty incurred by using these wide band widths. However, with this approach the production of a lower-cost instrument becomes possible because the optical filters can be omitted. Further, it
40 is recognized that, in some cases, this penalty in accuracy would be acceptable.

In the algorithms provided above, the two temperature terms T_s and T_A are not optical variables in that they can be measured by independent thermistors. For this reason, the constants K_2 and K_3 may not vary between
5 instruments.

According to one embodiment of the present invention, a non-invasive blood glucose instrument is constructed which provides an accurate blood glucose level measurement correcting for inaccuracies resulting from
10 each person's "wavelength uniqueness." In the lightweight, hand-held analysis instrument 200 illustrated in Figure 19, included is a means for providing at least one point source of near infrared energy. The near-infrared point source means is
15 positioned so that near-infrared energy being emitted from the point source means will be focused by a lens 212 through window 214 and onto the skin of the test subject. The near-infrared energy emerging from the test subject will travel through window 215 and be detected by
20 detector 228. Detector 228 is electrically connected to controller/processor 250 which calculates the test subject's blood glucose level. In one embodiment of the present invention, also illustrated in Figure 19, the blood glucose measurement instrument 200 is constructed
25 having a first section 210 and a second section 220 pivotally connected together by hinge 211. Spring 212 is connected to first section 210 and second section 220 and facilitates securing the instrument against the test subject's skin, thereby substantially shielding
30 interfering ambient light from detector 228.

In a preferred embodiment, the near infrared point source means may comprise six IREDs 216 (Figure 19 shows only two). The center wavelength of each IRED can be separated by a constant wavelength, for example, an IRED
35 with a center wavelength at 790 nm, the next at 800 nm,

etc. (i.e., center wavelengths from 790 nm to 850 nm). The use of IREDs as a light source allows a simple, low-cost instrument to be developed. Also, this instrument could contain just one IRED and utilize the configurations in Figures 5A and 5B for interposing optical filters 23' and 23", respectively, in the light path.

In the embodiment of the present invention utilizing a plurality of IREDs, each IRED is sequentially pulsed. As illustrated in Figure 19, microprocessor 250 is used to sequentially pulse each IRED. Microprocessor 250 can also be used to custom calibrate the instrument to a specific individual. This is accomplished by measuring the person at a time of low glucose level such as after an overnight fast. The person then increases his glucose concentration by, for example, drinking a dextrose solution, and is again measured. The microprocessor can be used to determine which two IREDs provide the maximum difference, and then use those IREDs in subsequent glucose measurements for that individual.

However, if better accuracy is required, optical filters could be used with the IREDs. In such a case, a "filter tray" containing a plurality of interchangeable optical filters could be made available to, for example, a medical professional. The medical professional would have a master instrument that can be used in conjunction with glucose tolerance test. This master instrument would be used to define the optimum wavelength for a specific individual. Moreover, it would define the instrument's calibration constants for that individual as well.

The medical professional could then place the correct optical filters that correspond to what was found on the master instrument into a small portable home instrument. These optical filters would be installed using the

"filter tray" discussed above, thereby customizing a home instrument for that specific individual. Likewise, the calibration constants will also be entered into the instrument by the medical professional.

5 In another embodiment of the present invention, the four-wavelength model enables accurate glucose measurement testing and has as a major advantage that the wavelengths would not have to be varied for each individual tested. One set of wavelengths is applicable
10 for all people.

 Table III reproduced below presents a comprehensive listing of candidate wavelength combinations for this model. This data (as well as the six-wavelength model candidates) was derived from actual tests on three
15 separate individuals, two of whom were diabetics. These tests included a minimum of 200 separate measurements on each person while their blood glucose varied considerably by undergoing glucose tolerance tests. Because of the diversity of these individuals, it is believed that the
20 data shown is reasonably representative of the general population.

Table III

DELTA OD/DELTA OD; ALL REASONABLE CANDIDATES
(R > .8)

Criteria: Must be OK on 3 People; "R_{min}" is lowest correlation coefficient of the lowest person.

NUM "B"	GAP (A-B)	Class	Region	DEN "E"	GAP (D-E)	R _{min}
705	10	4	D	650	30	.91
711	20	4	D	650	10	.87
1091	20	3	A	650	20	.85
1087	20	4	A	660	10	.84
1090	20	3	A	670	10	.84
1088	20	4	A	680	10	.84
1088	20	3	A	690	10	.85
1092	30	3	A	700	10	.90
1089	20	4	A	710	10	.82
1092	20	4	A	730	10	.86
1089	20	4	A	740	10	.85
1090	20	3	A	750	10	.85
627	10	3	D	820	10	.90
676	10	4	D	820	10	.85
940	10	1	Other	820	10	.89
1093	20	3	A	820	10	.86
637	20	4	D	830	10	.82
828	20	3	B	830	10	.85
942	20	1	Other	840	20	.89
1091	20	3	A	830	10	.86
630	20	4	D	840	10	.83
960	20	1	Other	840	10	.85
996	20	2	Other	840	10	.90
1045	10	1	Other	840	10	.82
1091	20	2	A	840	10	.88
819	20	3	B	850	10	.85
1088	20	4	A	850	10	.84
627	20	3	D	860	10	.85
1088	20	3	A	860	10	.99
1089	20	3	A	870	10	.85

NUM "B"	GAP (A-B)	Class	Region	DEN "E"	GAP (D-E)	R _{min}
1089	20	3	A	880	10	.87
825	20	3	B	890	10	.84
1089	20	3	A	890	10	.85
825	20	3	B	900	10	.85
1089	20	3	A	900	10	.85
828	30	3	B	910	10	.83
1088	20	2	A	910	10	.86
837	30	2	B	920	10	.84
1088	20	2	A	920	10	.86
838	30	2	B	930	10	.87
1088	20	3	A	930	10	.85
820	10	2	B	940	10	.87
832	20	1	B	940	10	.87
837	30	2	B	950	10	.87
838	30	2	B	960	10	.84
838	30	2	B	970	10	.87
1091	20	3	A	980	10	.86
1091	20	2	A	990	10	.86
1091	20	3	B	1000	10	.86
819	10	3	B	1010	10	.81
1088	20	2	A	1010	10	.86
1088	20	2	A	1020	10	.86
1088	20	2	A	1030	10	.86
1088	20	2	A	1040	10	.86
1088	20	2	A	1050	10	.86
1088	20	2	A	1060	10	.86
705	20	4	C	1070	10	.84
1091	30	4	A	1070	10	.87
698	10	2	C	1080	10	.92
788	10	1	B*	1080	10	.93
791	20	1	B*	1080	10	.93
980	40	4	Other	1080	10	.91
1091	10	3	A	1080	10	.87
1088	20	3	A	1100	10	.82

*Short Wavelength Side

5 Selecting the best wavelength candidates for this four-wavelength model involves a trade-off of competing considerations such as the degree of accuracy that is necessary (e.g., for general population screening tests, a lower accuracy may be acceptable compared to a high level of accuracy needed for measuring and controlling the insulin dosage of a diabetic) and typical instrument

design parameters such as product cost (e.g., usability of low-cost IRED's as the light source instead of the high power requirement of a filament-type light bulb). In addition, the minimum risk of encountering an erroneous blood glucose reading is considered as well.

The data in Table III illustrates a number of different regions of the spectrum that provide prime candidate wavelengths for measuring glucose level in the blood. Specifically identified are: "Region A" which covers a spectrum range of approximately 1076 to 1086 nm; "Region B" which covers a spectrum range of approximately 809 to 823 nm; "Region C" which covers a spectrum range of approximately 693 to 701 nm; and "Region D" which covers a spectrum range of approximately 614 to 628 nm.

The above-identified wavelengths represent the midpoint wavelengths or the half-way point between the "A" and "B" wavelengths in Table III. In addition, Table III identifies other candidate mid-point wavelengths which are also practical. These wavelengths are identified as "other" and include: approximately 671 nm, approximately 782 nm, and approximately 1040 nm.

Further, the "class" column corresponds to the shape of the peak of the correlation versus wavelength curve as the "B" value in the numerator is varied. Figures 18A-D illustrate the classes of peaks which correspond to the shape of the correlation versus wavelength curve. Figure 18A illustrates that in "Class 1", the log I/I values are essentially insensitive to small wavelength errors which represents the ideal situation. Figure 18B shows that the "Class 2" peak allows normal commercial tolerance on center wavelengths of optical filters (plus/minus 2 nanometers). Figure 18C shows that the "Class 3" peak could require tighter than normal commercial tolerances on the center wavelength of the optical filters. A tolerance of approximately +/- 1 nanometer would be

required in this class. This tighter tolerance would increase the cost of such optical filters by perhaps a factor of two to four. Figure 18D illustrates that in "Class 4", the measurement is hypersensitive to wavelength errors and would require the optical filter to provide a virtually correct wavelength. A small error would have a significant negative affect on measurement accuracy. The cost of providing such optical filters could be increased by a factor of ten over "Class 3" filters.

Denominator gaps described in Table III (i.e., D-E) are only representative values. As is customary in near-IR quantitative measurement, the denominator gaps can be increased substantially without undue impact on the total correlation coefficient. Thus, for convenience only, the denominator gaps of approximately ten nanometers have been shown in most cases.

In a preferred embodiment, the optimum wavelength candidates shown in Table III are A=771 nm, B=791 nm, D=1070 nm, and E=1080 nm. These wavelength candidates conform to the logical measurement regions defined above for Regions "J" and "K" which remove inaccuracies resulting from water absorption. Furthermore, these wavelengths provide for the highest correlation and allow use of lowest cost IREDs. In addition, these values have "Class 1" characteristics in that they are insensitive to small wavelength errors.

Table IV reproduced below presents the various candidates for the six-wavelength model. The test data was derived in a similar fashion to the test data in Tables I and II. As would be expected, there are a smaller number of candidates for the six-wavelength model compared to the four-wavelength model. This is a direct result of the fundamental difference between the two algorithms. The six-wavelength match uses second

derivatives of the optical curve. The second derivative is only of value at the peak absorption points, whereas the first derivative algorithms have twice as many possible candidates since measurement can be made on either side of the peak absorption point.

Table IV

d^2OD/d^2OD for All Denomination, (D-E: E-F - 10)
(R > .8)

Criteria: Must be OK on 3 People, "R_{min}" is minimum for lowest person

DEN "E"	R _{min}	"B"	GAP (A-B)& (B-C)	CLASS	DENOMINATOR GAP
650	.85	635	10	4	10
650	.88	691	20	4	10
650	.86	770	20	3	10
650	.90	791	10	3	10
650	.88	925	10	2	10
650	.84	1000	20	2	10
650	.86	1065	10	2	10
667	.91	1065	40	2	40
667	.90	791	30	2	30
687	.94	825	20	1	50
820	.92	667	40	2	10
824	.94	667	20	2	30
844	.94	667	30	1	10
883	.92	667	30	3	10
910	.87	667	30	4	10
920	.85	656	30	3	10
920	.87	667	40	3	10
930	.90	667	40	2	10
940	.88	667	40	3	10
950	.82	791	30	2	10
960	.90	667	40	3	10
970	.88	667	40	3	10
980	.88	667	40	3	10
980	.85	825	20	3	10
990	.85	667	30	3	10
1040	.87	667	30	3	10
1050	.83	667	30	3	10
1050	.91	825	20	4	10
1060	.88	667	30	4	10
1070	.82	667	30	3	10
1080	.83	788	20	2	10

According to another embodiment of the present invention, Figure 20 illustrates a Non-invasive Self Monitoring Glucose Meter (NISMGM) 70 which is designed to

measure blood glucose levels using near-IR transmission through the distal portion of the index finger. In this embodiment, the entire analytical instrument, including near-infrared point sources 71 and 72, transmitter, 5 detector 75, amplifier 90, data processing circuitry 78, battery power source unit 89 and readout 80 is contained within a lightweight hand-held unit 70.

As illustrated in FIG. 20, the near-infrared point sources 71 and 72, separated by light baffle 86, are 10 positioned so that near-infrared energy being emitted from the source will be directed through window 91 and onto the skin of the individual. The near-infrared point sources used in a preferred embodiment are IREDs. Further, optical filters 92 and 93 are between the IRED 15 and the window 91 for filtering near-infrared radiation exiting each IRED and thereby allowing a narrow band of near-infrared radiation of predetermined wavelength to pass through.

In a preferred embodiment, the four-wavelength model 20 can be used with the following multiple linear regression algorithm:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] / [\log 1/I_D - \log 1/I_E] + K_2 T_s + K_3 T_A$$

25 where K_0 through K_3 are the calibration constants described above, A, B, C and D are specific wavelengths where the optical data is being measured, T_s is the local surface temperature of the finger in degrees centigrade 30 divided by 100 and T_A is the temperature of the air within the instrument in degrees centigrade divided by 100. Calibration constants K_2 and K_3 are independent regression terms.

In the embodiment shown in Figure 20, any wavelength 35 candidates may be chosen as described above which yield

accurate glucose measurement levels. In a preferred embodiment, the wavelength candidates can be approximately A=771 nm, B=791 nm, C=1070 nm and D=1080 nm. The above wavelengths can be obtained using standard 880 nm IREDs including narrow band pass filters producing wavelengths at 770/790 nm, and standard 950 nm IREDs used at the 1070/1080 nm wavelengths. Also, IREDs having center wavelengths at longer wavelengths than 950 nm could be used as well.

In actual use, it is very important that the fingertip not be exposed to ambient light. Further, it is desirable that the actual measurement be made near the rear of the finger-nail. Figure 20 illustrates a Finger Sizer means 82 to securely position the user's finger inside the instrument and to provide sufficient blockage of ambient light. Spring 87 pushes the Finger Sizer 82 against the bottom of the individual's finger thereby providing a secure fit. Linear potentiometer 88 is connected to Finger Sizer 82 and can measure an individual's finger thickness. In addition, an inflatable diaphragm or foam iris (illustrated at 79) can be used to secure the individual's finger and shield light as well.

Figure 20 further illustrates a measurement reading output device which is a large LCD display 80. Display 80 is advantageously constructed in a large size to facilitate reading by potential users who may have poor eyesight, one of the side effects of diabetes.

In a preferred embodiment, the NISMGM comprises means for displaying blood glucose level in two systems: the mg /dl for U.S. use and the mmol/L for Canadian use. Processor/controller 78 shown in Figure 20 can perform this function. A change between the two display modes would typically only be required for initial setup. Thus, a slide type switch (not shown) positioned in a

non-convenient place (e.g., in the battery compartment) could be used for this function.

Figure 20 shows input/output connector 84 which allows the NISMGM to be connected to a "host instrument" which can determine the calibration constants for the instrument and transfer them automatically to the NISMGM. The input/output connector 84 could also be attached to an external keypad to allow manual entry of calibration constants.

The operation of the NISMGM is described as follows. Prior to making a finger measurement, a front panel push button 85 is pressed which provides for optical standardization which could be the "optical standard" derived from the empty chamber. This measurement would include a "dark correction," which can be a measurement with all IREDs off so that a light leak would be detected and automatically corrected.

Figure 20 illustrates that when the finger is inserted into chamber 76, a built-in thermistor 77 measures the finger's temperature. The temperature measurement will be made at two times, approximately five seconds apart, the actual temperature term T_s being determined by using a logarithmic prediction equation as described in U.S. Patent No. 4,286,376. Care should be taken that the finger holder 79 fits securely enough around the finger so as to block out light, and yet loose enough that pulse beating does not interfere with the measurement.

A second thermistor 73 is positioned inside the instrument for measuring the ambient temperature. The ambient temperature measurement could be measured at any time prior to the instrument's actual use, but preferably at the same time the optical standard is measured. No logarithmic prediction is needed for the optical measurement. Also, timing control means 74 in control

circuitry 78 provides a battery protection feature which shuts off the instrument within approximately two minutes of the last measurement. No off button would be required.

5 In a further embodiment of the present invention, the NISMGM instrument comprises a memory unit 83 for storing a user's measurement data over a period of time. A built-in clock feature could also store the times at which the measurements were taken. The user would then
10 be able to take the instrument to a doctor who could connect it to an output device, thereby dumping the information. This would allow the doctor to obtain information on the glucose level variability that occurred, for example, during the month.

15 According to another embodiment of the invention utilizing near-IR transmission analysis techniques, near-IR light energy at bandwidths centering on one or more wavelengths of interest is transmitted through a blood-containing portion of the body of a test subject. The
20 near-IR energy emerges from the test subject, generally opposite from the near-IR source, and is detected by a detector. Following amplification of the detector-generated signal, the amplified output is processed into an output signal indicating the amount of glucose in the
25 subject's blood.

 Figure 21 illustrates a Non-invasive Self Monitoring Glucose Meter (NISMGM) 1 which is designed to measure blood glucose levels using near-IR transmission through the distal portion of a test subject's finger. The
30 analytical instrument contains at least one near-infrared energy source for introducing near-infrared energy into the test subject's finger. In one embodiment of the present invention, the introducing means comprises up to six or more near-infrared point sources (near-IR IREDs).
35 IREDs 171 and 172 are shown for illustrative purposes in

Figure 21. The analytical instrument also utilizes detector 175 for detecting near-infrared energy emerging from the test subject's body part. Detector 175 is electrically connected to data processing means 178 which, according to its programming, processes the signal produced by the detector 175 into a signal indicative of the quantity of glucose present in the blood of the test subject. Amplifier 190 amplifies the signal produced by the detector 175 before it is received into the processing means 178.

As illustrated in Figure 21, the IREDs 171 and 172, detector 175 and processing means 178 are contained within a lightweight hand-held housing unit 170. In a preferred embodiment, housing unit 170 is machined or molded from plastic.

Illustrative IREDs 171 and 172 are separated by light baffle 186 and are positioned so that the near-IR energy is directed through window 191, which may be light scattering, and onto the skin of the test subject. Optical filters, illustrated at 192 and 193, are positioned between each IRED and the window 191 for filtering the near-IR light, thereby optimizing the band of near-IR light striking the subject.

An important feature of the present invention is the cartridge means 195 which engages the housing unit. In a preferred embodiment, the cartridge means 195 is replaceable and is plugged into the analysis instrument 170 through receiving port 196 as illustrated in Figure 22. Cartridge 195 includes electronic memory storage devices 197A and 197B for storing data regarding an individual user and instrument software. By way of example, memory device 197A, such as a RAM, stores a series of glucose readings, the time and the date of all measurements made by the analysis instrument, the total number of measurements made using a particular battery,

as well as calibration constants (unique to the individual user) for use by data processor 178. In a preferred embodiment, the memory device 197B is an EPROM-type chip that contains the software for operating the analytical instrument 170, thus facilitating re-programming of instrument 170 by inserting an updated cartridge.

In certain embodiments, cartridge 195 also comprises a power source means, such as the illustrated battery 189, for supplying power to the near-infrared quantitative analysis instrument. Memory devices 197A and 197B and battery 189 are in electrical communication with the processing means 178 via interface 198.

An instrument for non-invasive measurement of blood glucose should provide accurate readings for any individual's glucose level which may be anywhere from about 40 mg/dl to as high as 500 mg/dl. In a typical glucose tolerance test used for calibration, changes in an individual's glucose level can be expected within the range of approximately 50 mg/dl to approximately 150 mg/dl. As a result, providing a custom calibration for an instrument covering the entire range is essentially impossible. Extrapolating information from this small calibration data using the single variable term algorithms shown above can cause errors when measuring glucose levels in the extreme regions of the entire range of possible glucose levels. These potential errors result from the non-linearity of extrapolation values as illustrated in Figures 24A and 24B.

To correct for nonlinear extrapolation, algorithms comprising multiple regression terms are used which enable accurate prediction of blood glucose measurement over a wide range. Such terms can be individual log 1/I terms or can be a multiple number of first or second derivative terms with or without a normalizing

denominator. Extrapolation is most reliable, however, using normalized division terms which are self-correcting for many types of measurement variability, as illustrated in Figures 24C and 24D. This self-correction occurs because the numerator and denominator normally are multiplied by the same error, thereby self-cancelling the error. Examples of these terms include normalized first and second derivative division terms. In one embodiment, algorithms containing two or more of the normalized division terms are used.

Data on a plurality of physical parameters of the test subject can also be utilized in conjunction with multiple wavelength near-infrared analysis, as in prior U.S. Patent No. 4,633,087, to improve the accuracy of the present blood glucose measurements. Further, blood glucose measurement accuracy can be improved by eliminating error which may result from bias shift in the near-infrared sources.

Each replaceable cartridge 195 is identified as belonging to a specific individual, because it contains custom calibration values for that individual. A user protection means is provided to insure that a replacement cartridge containing an individual's calibration information is used only by that individual, in the proper unit. In one embodiment, user protection is accomplished by a "handshake" code transmitted between the replacement cartridge and the unit. The encoding procedure comprises copying one or more calibration constant in the cartridge into the unit, which constant is used as the "handshake." In a preferred embodiment, all calibration constants for a particular individual are used as the "handshake."

In the embodiment shown in Figure 21, wavelengths for conducting the near-IR analysis are chosen so as to yield accurate glucose measurement levels. In one embodiment,

the wavelengths are approximately A=771 nm, B=791 nm, C=1070 nm and D=1080 nm. The 771 nm and 791 wavelengths can be obtained using standard 880 nm center wavelength IREDs in combination with narrow bandpass filters. IREDs having center wavelengths at longer wavelengths, such as the standard 950 nm IRED, are useful for producing 1070 nm and 1080 nm output when combined with appropriate optical filters. In a preferred embodiment, the wavelengths are approximately A=667 nm, B=687 nm, D=1059 nm and E=1079 nm.

It is very important that the test subject's fingertip not be exposed to ambient light. Further, it is desirable that the actual measurement be made near the rear of the finger-nail. Finger stop 181 illustrated in Figure 21 facilitates properly positioning the test subject's finger. Figure 21 also illustrates a finger retainer 182 to securely position the user's finger inside the instrument and to provide sufficient blockage of ambient light. Spring 187 pushes the finger retainer 182 against the bottom of the test subject's finger thereby providing a secure fit. Linear potentiometer 188 is connected to finger retainer 182 and can measure an individual's finger thickness. In addition, an inflatable diaphragm or rubber/foam iris (illustrated at 179) is used to secure the test subject's finger and shield light. The inflatable diaphragm can measure the blood pulse as well.

In a preferred embodiment, light shielding cover 194, shown in Figure 21, is rotatably attached to the analytical instrument 170 and closes over the finger chamber 176 providing essentially total blockage of ambient light. Cover 194 extends along the entire side of the analytical instrument and is securable at the base thereof in recess 183. Rubber strip 199 is secured to cover 194 and further facilitates blocking ambient light.

To facilitate the instrument's use by both adults and children, the finger measurement sections of the instrument allow for two or more different sizes of inserts. As illustrated in Figures 25A and 25B, insert 5 31A is suitable for the size of adult fingers and insert 31B is suitable for the size of children's fingers. Inserts accommodating a finger of any size can be used.

Figure 21 further illustrates an LCD display 180. Display 180 is advantageously constructed in a large size 10 to facilitate reading by potential users who may have poor eyesight, one of the side effects of diabetes.

In a preferred embodiment, the analytical instrument comprises means for displaying blood glucose level in two systems: the mg/dl unit for U.S. use and the mmol/L unit 15 for Canadian use. Processor means 178 shown in Figure 21 can perform this function. A change between the two display modes would typically be made during initial setup. Thus, a slide-type switch (not shown) positioned in a non-convenient place (e.g., in the battery 20 compartment) could be used to select the desired display.

Figure 23 shows input/output connector 184 which forms part of the replaceable cartridge 195 and is electrically connected to controller/processor 178 of the analytical instrument 170. Input/output connector 184 25 allows the analytical instrument 170 to be connected to a "host instrument" which enables calibration constants determined by the host instrument, as described above, to be automatically transferred to the analytical instrument during calibration setup. In addition, the input/output 30 connector 184 can be attached to an external keypad which allows manual entry of calibration constants.

The operation of the non-infrared quantitative analysis instrument will be readily apparent. Prior to making a finger measurement, a front panel push button 35 185 is pressed which provides for optical

standardization. Optical standardization is accomplished by measuring the empty finger chamber. Standardization also can include a "dark correction" measurement with all IREDs off so that a light leak is detected and
5 automatically corrected for.

Figure 21 illustrates that when the finger is inserted into chamber 176, a built-in thermistor 177 measures the finger's temperature. The temperature measurement will be made at two times, approximately five
10 seconds apart, with a temperature reading being determined by using a logarithmic prediction equation as described in U.S. Patent No. 4,286,376. Care should be taken to ensure that the finger holder 182 fits securely enough around the finger so as to block out light, and
15 yet loosely enough to ensure that pulse beating does not interfere with the measurement. Better precision can be achieved if a single measurement involves inserting the finger twice.

A second thermistor 173 is positioned inside the analytical instrument 170 for measuring the ambient air
20 temperature therein. The ambient air temperature measurement could be made at any time prior to the instrument's actual use, but preferably at the time the optical standard is measured. No logarithmic prediction
25 is needed for the instrument air temperature measurement. Also, timing control means 174 in processor means 178 provides a battery protection feature which shuts off the instrument within a predetermined period of time after
the a measurement is taken. In a preferred embodiment of
30 the present invention, the battery protection feature shuts off the instrument within approximately two minutes of the last measurement. Although one may additionally be provided, this protection feature would alleviate the need for an "Off" button.

Processor means 178 and memory devices 197A and 197B advantageously enable a user to recall his or her previous glucose readings, including the time and date of those readings. In a preferred embodiment, between
5 approximately eight and ten prior readings can be recalled in reverse order.

The analytical instrument preferably comprises means for indicating on display 180 the number of days remaining before the replaceable cartridge must be
10 changed. This information can be accessed from memory device 197A at any time by pressing push button 185. In a preferred embodiment, this information will automatically appear on display 180 when the instrument is turned on, beginning five days prior to replacement.
15 The analytical instrument 170 also includes a battery protection feature which prevents excessive battery use. During the calibration process, many battery-draining optical scans are required. In a preferred embodiment, pre-programmed circuitry permits a user to make no more
20 than five successive readings without waiting a minimum of ten minutes before taking further readings.

In other versions, the analytical instrument utilizes a speech synthesizer 169 electrically connected to processor means 178 for providing instrument speech
25 capability. This feature is used to provide patient prompting as well as providing an audio readout. This is of particular value to patients whose eyesight is excessively poor.

In another aspect of the present invention, a
30 lightweight hand-held instrument uses the principle of light interactance to measure blood glucose level non-invasively by locating an optical transmitter and a detector on the skin surface near either an artery or vein.

In a lightweight, hand-held interactance analysis instrument 250 illustrated in Figure 26, included is one or more means for providing at least one point source of near-infrared energy of a predetermined bandwidth of interest which is positioned within a first chamber 260 of the instrument 250. The near-infrared point source means is positioned so that near-infrared energy being emitted from the point source means will be focused by lens 252 through window 254 and onto the skin of the test subject. The near-infrared point source means may comprise one or a plurality of infrared emitting diodes (IREDS). Two such IREDS 256 and 258 are illustrated in Figure 26. In other embodiments employing a plurality of IREDS, three, four or more IREDS may be utilized as the point source means.

An optical detector, illustrated schematically in Figure 26 and designated by reference numeral 268, is disposed within a lower end portion of second chamber 270. Inner wall 274 is positioned between detector 268 and illumination section 260, thereby providing an optically-isolated mask which prevents near infrared radiation from the point source means and/or lens 252 from impinging directly on detector 268. The near-infrared optical detector 268 generates an electrical signal when near-infrared radiation is detected thereby.

The optical detector 268 is connected to the input of an electrical signal amplifier 262 by suitable electrical conducting means 263. Amplifier 262 may be an inexpensive integrated circuit (IC) signal amplifier, and amplifies the signals generated when near-IR energy strikes detector 268. The output of amplifier 262 is fed to a controller/data processor and display driver 264 which provides a signal to readout device 266.

Interactance analysis instrument 250 further includes a replaceable cartridge means 280 which engages the

housing unit. In a preferred embodiment, the cartridge means 280 is plugged into the analysis instrument 250 through receiving port 272 as illustrated in Figure 27. Cartridge 280 is substantially identical to cartridge 195
5 discussed above and includes a battery power source 276, an electronic memory storage device 278A, such as a RAM, for storing data regarding an individual user and memory storage device 278B, such as an EPROM, for storing the instrument's software. In addition, cartridge 280
10 performs the same operational functions as disclosed with reference to cartridge 195. Memory devices 278A and 278B and battery 279 are in electrical communication with controller/data processor 264 via interface 279.

In use, the analysis instrument 250 is positioned so
15 that its flat bottom surface rests on the skin directly above a prominent vein of the wrist of the test subject. Interactance instrument 250 is particularly useful for measuring the blood glucose level of small children whose fingers may be too small to achieve accurate results
20 using the analysis instrument of Figure 21.

In another aspect of the present invention, a method for custom calibrating the near-infrared analysis instrument for the individual user is disclosed. In conventional near-infrared analysis, the calibration
25 procedure requires a significant number of "samples" (i.e., a set of optical measurements) with known laboratory analysis of the parameter of interest (e.g., protein in wheat). The need for individual laboratory analyzed samples in conventional analysis results from
30 the fact that each sample, and accordingly the parameter measurement, is totally independent of the previous sample. For example, when calibrating an instrument to measure protein in wheat, each wheat sample requires separate laboratory analysis.

However, in custom calibration for blood glucose, that a *priori* assumption is not true. It is known that if a diabetic eats food, a diabetic's blood glucose level will increase over the next fifteen minutes to a half an hour. This known characteristic of the direction of change in an individual's blood glucose level is an important factor for simplified custom calibration.

Figure 28 illustrates an easy and reliable method for custom calibration wherein a plurality of blood samples are obtained from an individual at predetermined time intervals, which do not need to be of equal duration, and for a predetermined period of time. Blood glucose levels are then obtained for each blood sample by any suitable reference method such as a Glucose Meter 2300G, manufactured by Yellow Springs Instrument Co. This information will serve as the laboratory data. The blood samples and blood glucose level measurements can be obtained using any other suitable means, such as a commercially available Biostator.

In a preferred embodiment, the blood glucose level measurements are obtained from a widely available Self-Monitoring Glucose Meter ("SMGM"). The technique employed in SMGM's involves using a lancet to draw blood from a finger-tip. A drop of blood is then placed on a chemically loaded plastic strip which is inserted into the instrument. The instrument measures and then digitally displays the blood glucose levels.

The predetermined time period in which the blood samples are taken is typically approximately once every 10-20 minutes and for approximately one-half hour to an hour and a half. The blood glucose level data is then entered into any suitable computation instrument, such as a computer, which can perform multiple regression analysis. In a preferred embodiment, the blood glucose

level data is entered into the near-infrared analysis instrument.

Also in a preferred embodiment, the predetermined time interval is selected so as to obtain actual blood glucose measurements at different levels while the individual's blood is being "spiked" (i.e., caloric ingestion). For example, a first blood glucose reading is taken after an overnight fast. Following this reading, the individual will either take and ingest a dextrose solution or eat a meal which will elevate the individual's blood glucose level. An additional finger poke measurement is then made after approximately fifteen minutes. This is repeated approximately every fifteen minutes for one hour. A total of four finger poke measurements are taken, in the preferred embodiment. The sample blood glucose level measurements could also be taken at predetermined time intervals which are not of equal duration, for example, after ten minutes, twenty-five minutes, forty-five minutes and after one hour and ten minutes. The predetermined time interval can be any time interval which will enable the individual's blood glucose level to be measured during at least a period where the individual's blood glucose level changes.

During the time period in which the blood samples are taken, near-infrared optical measurements are made and recorded using the non-invasive blood glucose instrument. These optical measurements should be made approximately once per minute. A total of approximately 60 sets of optical information will be recorded in the preferred embodiment.

The method of the present invention is utilized to calibrate a near-infrared analysis instrument not only for blood glucose levels, but for any known characteristic of the blood. For example, *a priori* knowledge of insulin level characteristics in the body is

known and the method of the present invention could be used to calibrate a near-infrared instrument for measurement of insulin levels.

5 The calibration regression analysis performed on the optical measurements will be described hereinafter. The calibration regression analysis of the present invention utilizes means for linearly interpolating the blood glucose level measurements made from the individual blood samples with the near-infrared optical measurements. 10 Specifically, linear interpolation is used to assign laboratory values to the near-infrared optical measurements, between adjacent pair of the four finger poke glucose level measurements, which are taken at approximately fifteen minutes apart in the preferred embodiment. 15 The linear interpolation is performed to provide glucose values for the specific times that the optical measurements are made, thus becoming the independent variable of the regression analysis. Thus, in the preferred embodiment, a set of four actual 20 finger poke measurements will provide information for approximately 60 sets of the near-infrared optical measurements. The regression analysis is performed by a signal processor in any suitable method, such as disclosed above.

25 Since linear interpolation involves mathematically assigning expected values based on known values using an interpolation algorithm, the potential for error exists. In near-infrared analysis, it is known that the laboratory value assigned at any particular time by the 30 interpolation process will potentially be in error from the actual blood glucose value at that moment. These errors typically result from the inaccuracy of the SMGM readings and from errors due to using interpolated values between the times of SMGM readings.

Although potential for error in the interpolated values exists, considerable experimentation in near-infrared technology has shown that such errors do not significantly affect calibration accuracy. The reason
5 that accuracy is not significantly sacrificed is that the number of calibration samples, i.e., near-infrared optical measurements, is much larger than the number of regression terms in the regression algorithm. For example, the regression analysis performed in the present
10 invention, as disclosed above, can use approximately three regression terms. Typically, acceptable accuracy occurs in near-infrared calibration where approximately ten samples are used for each regression term. In a preferred embodiment, approximately 60 samples are used
15 and the total number of regression terms is approximately three or four. Thus, approximately fifteen samples per regression term are used. Moreover, this procedure can be repeated over several days which will enhance the statistical significance.

20 A near-infrared noninvasive blood glucose measurement instrument which can be custom calibrated employing the method of the present invention is illustrated schematically in Figure 21, as disclosed above.

In a preferred embodiment, the need to provide a data
25 link to a host computer is eliminated by enabling the individual sample blood glucose level measurements to be entered into the analytical instrument through a keyboard on the instrument itself (not shown).

The method for custom calibrating a non-invasive
30 blood glucose measurement instrument according to the present invention can also be used to calibrate analytical instruments which utilize near-infrared reflectance or interactance, such as disclosed above.

This novel method overcomes the inconveniences of the
35 prior art methods by providing easy and reliable custom

calibration of non-invasive blood glucose measurement instruments which can readily be done on an at-home basis.

Additional embodiments of near-infrared non-invasive blood glucose measurement instruments which can be custom calibrated according to the method of the present invention will be described with reference to Figures 29 and 30.

The near-infrared analytical instruments 311 and 441, illustrated in Figures 29 and 30 respectively, operate substantially identically as disclosed with reference to Figure 21 above. The custom calibration procedure will be described in two alternate methods. First, as illustrated in Figure 29, a calibration system 330 is connected to the analytical instrument 311 and collects both optical data as measurements are taken and the time of each measurement. The calibration system 330 also allows the glucose values from the finger poke measurements to be hand-entered via keypad 332 on the calibration system 330 at approximately 15-minute intervals for up to 1.5 hours. When sufficient data has been received, such as after the above-described predetermined time intervals, the calibration system performs a multiple regression analysis, calculating the calibration constants for the linear regression algorithms. The calculated calibration constants are then transferred to the replaceable cartridges 320 plugged into the calibration system 330, or into a replaceable cartridge installed in the analytical instrument 311, and another inserted into the calibration system 330. In this approach, the calibration system 330 could be in a doctor's office and could also provide a printout device for the replaceable cartridges.

An alternate approach, illustrated in Figure 30, does not require a calibration system as discussed above. In

this approach, the replaceable cartridge contains EPROMs programmed to perform multiple regression analysis. The analytical instrument 441 has a key pad 442 having, typically, 11 keys (e.g. "0" through "9" plus an ENTER key) to allow the finger poke readings to be entered. In another embodiment, the finger poke readings are entered from an external keyboard or a replaceable cartridge. After the regression analysis is performed, the analytical instrument stores the calibration constants in the replaceable cartridge. At the same time, the analytical instrument erases the regression program allowing the EPROM to be used to store time/data and glucose values for a predetermined period of time, e.g., three months.

In another aspect of the invention, a method is disclosed for providing custom calibration which is valid over a range of skin temperatures. It is well established that temperature affects the energy absorption in near-infrared water band. Further, since the human body does not maintain constant temperatures at the extremities, i.e., fingers, calibration accuracy can be improved by including the effects of temperature variation.

The effect of temperature variations in blood glucose calibration has a direct applicable analogy in near-infrared (NIR) agricultural instruments. For example, if calibration for measurement of protein in wheat is performed with all wheat samples near room temperature, large errors would occur if that calibration is then used to predict the protein in wheat samples at significantly different temperatures.

This potential error is largely avoided by deliberately changing the temperature of samples during wheat calibrations. For example, some wheat samples are stored in a refrigerator and then immediately measured on

an NIR instrument. Other wheat samples are stored in freezers and then immediately measured on the NIR instrument. This approach has proven to be very successful for agricultural products, such as wheat, and
5 has proven to provide accurate measurements at extreme temperatures.

An analogous approach provides accurate blood glucose calibration. Specifically, an individual's finger temperature is forced to have a range during the
10 calibration process. Optical recordings are taken during the calibration at a range of skin temperatures.

Finger temperature variations can be induced using any conventional approach. For example, according to one technique of the present invention a small vessel is
15 filled with water at room temperature. The individual to be tested then inserts the hand into a plastic bag leaving the top edge of the bag open. The bagged hand is then inserted into the water avoiding water contact with the skin. The hand is left in the water for at least one
20 minute. Good heat transfer will result as the water pressure will force the air out of the plastic bag thereby snugly pressing the plastic against the hand. The hand is then removed and the near-infrared measurement is performed. The above-described steps are
25 then repeated using water having a different temperature, i.e., approximately 100 to 120°F. Although any number of different temperature measurements could be used, the above approach allows the calibration to be performed with three different temperatures, including a
30 measurement with no water immersion.

A test was performed to illustrate the effect of temperature variation on optical absorption wherein
separate near-infrared measurements were taken for three
finger temperature variations: (1) Hand in plastic bag
35 immersed for 60 seconds in cool tap water (55°F); (2)

Normal skin temperature (no water immersion); and (3) Hand in plastic bag immersed for 60 seconds in warm water (103°F).

5

TABLE V

	Measured Finger Temperature	Peak Optical Absorption	Rate of Shift
10	Cool tap Water (55°F)	30.8°C	972.3 nm
15	No Water Immersion	32.9°C	972.0 nm
20	Warm Tap Water (103°F)	34.3°C	971.8 nm
			$\frac{972.3 - 971.8}{30.8 - 34.3}$ $= -0.14 \text{ nm } / ^\circ\text{C}$

25 The test results set out in Table V above illustrate that the peak optical absorption shifts with finger temperature at a rate of approximately -0.14 nm/°C.

The rate of wavelength shift resulting from finger temperature variation is compared with the rate of wavelength shift caused by temperature variations in water. The magnitude of the wavelength shift can be calculated from the data in Figure 31.

Peak wavelength at 11°C = 980 nm

Peak wavelength at 96°C = 970 nm

35 Rate Of Shift = $980 - 970 / 1 - 96 = -0.11 / ^\circ\text{C}$

The test results indicate that the measured rate of shift is essentially identical for the finger measurement as it is for pure water. This illustrates that by imposing a temperature variation in the glucose calibration, the calibration will have greater validity over all finger temperatures.

40

Although the invention has been described in connection with certain preferred embodiments, it is not limited to them. Modifications within the scope of the following claims will be apparent to those skilled in the art. For example, accurate measurements can be obtained from parts of the body besides the wrist and the finger. The algorithm used to calculate blood constituent concentration(s) can be altered in accordance with known near-infrared analytical techniques.

Claims:

1. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of blood glucose in blood present in a body part of a subject, comprising:
 - 5 (a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into blood present in a body part of a subject;
 - (b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;
 - 10 (c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part; and
 - (d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a
15 second signal indicative of the quantity of glucose present in the blood of the subject.
2. The analysis instrument of claim 1 wherein said introducing means includes a filter means for selectively transmitting near-infrared energy, said filter means
20 being disposed between said source and said body part.
3. The analysis instrument of claim 2 wherein said filter means selectively transmits near-infrared energy of between about 600 and 1100 nanometers.
4. The analysis instrument of claim 3 wherein said
25 filter means selectively transmits near-infrared energy of between about 780 and 810 nanometers and between about 1070 and 1090 nanometers.
5. The analytical instrument of claim 3 wherein said filter means selectively transmits near-infrared
30 energy of between about 770 and about 795 nanometers and between about 1065 and about 1085 nanometers.
6. The analysis instrument of claim 1 wherein said instrument is a lightweight hand-held unit.
7. The analysis instrument of claim 6 wherein said
35 body part is a finger of said subject.

8. The analysis instrument of claim 6 comprising a housing means for preventing said body part from being exposed to ambient light.

5 9. The analysis instrument of claim 8 wherein said housing means comprises a sizer means for securely positioning said body part in said housing means.

10 10. The analysis instrument of claim 8 wherein said housing means further comprises an inflatable diaphragm for shielding exposure to ambient light.

11. The analysis instrument of claim 8 wherein said housing means comprises a first section and second section connected together by a pivot means whereby said first section and said second section pivot relative to one another about a pivot axis of said pivot means.

15 12. The analysis instrument of claim 6 comprising a display means for displaying blood glucose level.

13. The analysis instrument of claim 12 wherein said display means can display blood glucose level expressed in mg/dl and mmol/L.

20 14. The analysis instrument of claim 6 further comprising an input/output means electrically connected to said processing means for inputting and outputting data from and to an outside instrument.

25 15. The analysis unit of claim 6 further comprising a memory means for storing measurement data.

16. The analysis unit of claim 15 wherein said memory means includes a clock means for storing times at which said measurement data is stored in said memory means.

30 17. The analysis instrument of claim 1 wherein the processing means processes the first signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

5 K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$ and $\log 1/I_B$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A and B and T_s represents the local surface temperature of said body part.

10 18. The analysis instrument of claim 1 wherein the signal processing means processes the first signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is line slope of

15
$$[\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, and $\log 1/I_C$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B and C, and T_s represents the local surface temperature of said body part.

20 19. The analysis instrument of claim 1 wherein the signal processing means processes the signal according to the formula

25
$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

30
$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

35 K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_D$ and $\log 1/I_E$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, D and E and T_s represents the local surface temperature of said body part.

20. The analysis instrument of claim 1 wherein the signal processing means processes the signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$\frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_C$, $\log 1/I_D$, $\log 1/I_E$, and $\log 1/I_F$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, C, D, E and F, and T_s represents the local surface the temperature of said body part.

21. A non-invasive method for quantitatively analyzing blood glucose in blood of a subject, comprising:

(a) introducing at least one pair of wavelengths of near-infrared energy from a near-infrared energy source into blood within a body part of the subject, said pair of wave-lengths being within the range of about 600 to about 1100 nanometers;

(b) detecting near-infrared energy emerging from the subject with a detector which provides a signal upon detecting energy emerging from the subject; and

(c) processing the signal to provide a second signal indicative of the amount of glucose present in the body of the subject.

22. The method of claim 21 wherein said pair of wavelengths is centered on a wavelength within the range of about 600 to about 1100 nanometers.

23. The method of claim 21 wherein the first signal is processed according to the formula

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$ and $\log 1/I_B$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A and B and T_s represents the local surface temperature of said body part.

24. The method of claim 21 wherein the first signal processing means processes the signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is line slope of

$$[\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, and $\log 1/I_C$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B and C, and T_s represents the local surface temperature of said body part.

25. The method of claim 21 wherein the signal processing means processes the signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_D$ and $\log 1/I_E$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, D and E and T_s represents the local surface temperature of said body part.

26. The method of claim 21 wherein the first signal processing means processes the signal according to the formula

$$5 \quad C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$10 \quad \frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_C$, $\log 1/I_D$, $\log 1/I_E$, and $\log 1/I_F$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, C, D, E and F, and T_s represents the local surface temperature of said body part.

27. The analysis instrument of claim 1 wherein the first signal processing means processes the signal according to the formula

$$20 \quad C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_s + K_3 T_A$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$30 \quad \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

K_2 and K_3 are calibration constants, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_D$ and $\log 1/I_E$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, D and E, T_s represents the local surface temperature of said body part and T_A represents the ambient air temperature of said instrument.

28. The analysis instrument of claim 1 wherein the first signal processing means processes the signal according to the formula

$$40 \quad C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_s + K_3 T_A$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood,
 K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$\frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

K_2 and K_3 are calibration constants, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_C$, $\log 1/I_D$, $\log 1/I_E$, and $\log 1/I_F$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, C, D, E and F, T_s represents the local surface the temperature of said body part and T_A represents the ambient temperature of said instrument.

29. The method of claim 21 wherein the first signal processing means processes the signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_s + K_3 T_A$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

K_2 and K_3 are calibration constants, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_D$ and $\log 1/I_E$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, D and E, T_s represents the local surface temperature of said body part and T_A represents the ambient temperature of said instrument.

30. The analysis instrument of any of claims 17-20, 27 or 28 wherein the corresponding wavelengths are between about 600 and about 1100 nanometers.

31. The analysis instrument of claim 30 wherein said corresponding wavelength A is between about 780 and about 810 nanometers and said corresponding wavelength B is between about 1070 and about 1090 nanometers.

32. The analysis instrument of claim 30 wherein said wavelength A is about 771 nanometers, said wavelength B is about 791 nanometers, said wavelength D is about 1070 nanometers, and said wavelength E is about 1080 nanometers.

33. The analysis instrument of claim 1 wherein said energy source comprises means for emitting near-infrared energy at a plurality of center wavelengths, said plurality of center wavelengths being separated by a constant wavelength, said introducing means further comprising control means for powering said energy source such that near-infrared energy at each said center wavelength is sequentially introduced into said body part.

34. The analysis instrument of claim 33 wherein said energy source comprises a plurality of infrared emitting diodes and wherein said control means sequentially powers each said plurality of infrared emitting diodes.

35. The analysis instrument of claim 33 further comprising means for identifying which two of said center wavelengths provide the a maximum difference when said subject is measured at a time of low glucose level and at a time of higher glucose level.

36. The analysis instrument of claim 33 wherein said constant wavelength is 10 nanometers.

37. The analysis instrument of claim 17 wherein said energy source comprises a plurality of near-infrared emitting diodes.

38. The analysis instrument of claim 37 wherein said plurality of near-infrared emitting diodes comprises six near-infrared emitting diodes.

39. The analysis instrument of claim 37 wherein optical filters corresponding to optimum wavelength values for A and B for a given subject are installed in said instrument.

40. The method of claim 21 wherein said at least one pair of wavelengths is individually selected for a subject by the following:

(a) sequentially introducing near-infrared energy into said body part of a subject at a plurality of

center wavelengths, said plurality of center wavelengths being separated by a constant wavelength;

(b) measuring a glucose level of said subject at a time of low glucose level and measuring a glucose of
5 said subject level at a time of higher glucose level; and

(c) determining from the measuring step which center wavelengths provide the maximum difference and using the determined wavelengths in subsequent measurements for said subject.

10 41. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of blood present in a body part of a subject, comprising:

(a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into
15 blood present in a body part of a subject;

(b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;

(c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means
20 closely adjacent to the body part;

(d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity of glucose present in the blood of the subject;

25 (e) a housing means for housing said introducing means, said detecting means and said processing means; and

(f) a replaceable cartridge means engaging said housing means comprising a memory means for storing data comprising said second signal.

30 42. A near-infrared quantitative analysis instrument of claim 41 wherein said near-infrared energy source comprises an infrared emitting diode.

43. An analysis instrument of claim 41 wherein said introducing means comprises a filter means for selectively

transmitting near-infrared energy, said filter means being disposed between said source and said body part.

44. An analysis instrument of claim 43 comprising a first filter means for selectively transmitting near-infrared energy of between about 780 and 810 nanometers and a second filter means for selectively transmitting near infrared energy of between about 1070 and 1090 nanometers.

45. An analysis instrument of claim 41 wherein said memory means for storing data is electrically connected to said processing means which comprises a clock means for storing times at which measurement data is stored in said memory means.

46. An analysis instrument of claim 45 wherein said memory means further comprises programmable means for storing software for operating the analytical instrument.

47. An analysis instrument of claim 46 wherein said programmable means comprises an erasable programmable read only memory.

48. An analysis instrument of claim 41 wherein said cartridge means further comprises a power source means for providing power to said analysis instrument.

49. An analysis instrument of claim 41 further comprising an input/output connection means for enabling data to be input to said processing means and for outputting to an external source data from said processing means.

50. An analysis instrument of claim 49 wherein said cartridge means comprises said input/output connection means.

51. An analysis instrument of claim 41 wherein said housing means comprises a retainer means for securely positioning said body part in said housing means.

52. An analysis instrument of claim 41 wherein said housing means further comprises means for shielding the detector means from exposure to ambient light.

53. An analysis instrument of claim 52 wherein said
5 means for shielding the detector means comprises a cover rotatably secured to said housing means.

54. An analysis instrument of claim 41 further comprising a display means for displaying blood glucose level.

10 55. An analysis instrument of claim 54 wherein said display means displays blood glucose levels in mg/dl and mmol/L units.

56. An analysis instrument of claim 41 wherein said housing means further comprises a first temperature
15 sensing means electrically connected to said processor means for sensing a skin temperature of said body part and producing a first temperature signal representative thereof.

57. An analysis instrument of claim 41 wherein said
20 housing means further comprises a second temperature sensing means electrically connected to said processor means for sensing ambient temperature inside said instrument and producing a second temperature signal representative thereof.

25 58. An analytical instrument of claim 41 further comprising protection means for requiring that said cartridge which is custom calibrated for an individual be used in a specific analytical instrument.

59. An analytical instrument of claim 58 wherein said
30 protection means comprises storing at least one calibration constant in each said specific analytical instrument and said cartridge which must be matched before the analytical instrument will operate.

60. An analytical instrument of claim 41 further
35 comprising speech synthesizer means for providing audio

operational instructions and audio output corresponding to said second signal.

61. An analytical instrument of claim 41 wherein said processor means further comprises means for automatically
5 correcting for bias drift in said second signal.

62. A method for calibrating a near-infrared analysis instrument for the measurement of blood glucose, said method comprising:

(a) obtaining a plurality of blood samples from an
10 individual each at a first predetermined time interval during a predetermined period of time and obtaining a blood glucose level measurement for each said blood sample;

(b) obtaining near-infrared optical absorption
15 measurements through a body part of said individual at a second predetermined time interval and during said predetermined period of time, and recording said measurements; and

(c) performing calibration regression analysis
20 utilizing means for linearly interpolating said blood sample glucose level measurements with said near-infrared optical absorption measurements to calibrate said near-infrared analysis instrument for said individual.

63. The method as set forth in claim 62 wherein said
25 first predetermined time interval is between approximately 10 and approximately 20 minutes.

64. The method as set forth in claim 62 wherein said second predetermined time interval is between approximately one and approximately three minutes.

30 65. The method as set forth in claim 62 wherein said predetermined period of time is between approximately 45 and approximately 90 minutes.

66. The method as set forth in claim 65 wherein said
35 predetermined period of time is approximately 60 minutes.

67. The method as set forth in claim 63 wherein said first predetermined time interval is approximately 15 minutes.

5 68. The method as set forth in claim 62 wherein said first predetermined time interval comprises time periods at least one of which has an unequal duration relative to at least one other of said time periods.

69. The method as set forth in claim 62 wherein approximately 40 to approximately 90 optical absorption
10 measurements are made.

70. The method as set forth in claim 69 where a regression analysis algorithm used in said linear interpolation utilizes approximately three or four regression terms.

15 71. The method as set forth in claim 62 further comprising the following steps:

(a) placing said body part in a plurality of environments, each of said environments having a temperature different from each other of said
20 environments, and producing a temperature change in said body part from a normal temperature of said body part; and

(b) obtaining at least one of said near-infrared optical absorption measurements through said body part after said temperature change has been produced in said
25 body part.

72. A method for calibrating a near-infrared analysis instrument for the measurement of an unknown value of a known characteristic of blood, said method comprising:

(a) obtaining a plurality of blood samples from an individual each at a first predetermined time interval during a predetermined period of time and obtaining a value of said known characteristic for each blood sample;
30

(b) obtaining near-infrared optical absorption measurements through a body part of said individual at a second predetermined time interval and during said
35

predetermined period of time, and recording said measurements; and

- 5 (c) performing calibration regression analysis utilizing means for linearly interpolating each said value of said known characteristic for each said blood sample with said near-infrared optical absorption measurements to calibrate said near-infrared analysis instrument for said individual.

10 73. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of a blood analyte present in a body part of a subject, comprising:

- (a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into blood present in a body part of a subject;
- 15 (b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;
- (c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part; and
- 20 (d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity of said analyte present in the blood of the subject.

25 74. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of a blood analyte present in a body part of a subject, comprising:

- (a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into blood present in a body part of a subject;
- 30 (b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;
- (c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part;

(d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity said analyte present in the blood of the subject;

5 (e) a housing means for housing said introducing means, said detecting means and said processing means; and

(f) a replaceable cartridge means engaging said housing means comprising a memory means for storing data comprising said second signal.

10

AMENDED CLAIMS

[received by the International Bureau
on 09 December 1991 (09.12.91);
original claims 1, 17 - 20 amended;
other claims unchanged (6 pages)]

1. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of blood glucose in blood present in a body part of a subject, comprising:

5 (a) introducing means, including a near infrared energy source, for selectively introducing near-infrared energy of between about 600 and 1100 nanometers into blood present in a body part of a subject;

(b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;

10 (c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part; and

(d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity of glucose present in the blood of the subject.

2. The analysis instrument of claim 1 wherein said introducing means includes a filter means for selectively transmitting near-infrared energy, said filter means being disposed between said source and said body part.

3. The analysis instrument of claim 2 wherein said filter means selectively transmits near-infrared energy of between about 600 and 1100 nanometers.

4. The analysis instrument of claim 3 wherein said filter means selectively transmits near-infrared energy of between about 780 and 810 nanometers and between about 1070 and 1090 nanometers.

5. The analytical instrument of claim 3 wherein said filter means selectively transmits near-infrared energy of between about 770 and about 795 nanometers and between about 1065 and about 1085 nanometers.

6. The analysis instrument of claim 1 wherein said instrument is a lightweight hand-held unit.

- 75 -

7. The analysis instrument of claim 6 wherein said
35 body part is a finger of said subject.

8. The analysis instrument of claim 6 comprising a
housing means for preventing said body part from being
exposed to ambient light.

9. The analysis instrument of claim 8 wherein said
40 housing means comprises a sizer means for securely
positioning said body part in said housing means.

10. The analysis instrument of claim 8 wherein said
housing means further comprises an inflatable diaphragm
for shielding exposure to ambient light.

11. The analysis instrument of claim 8 wherein said
45 housing means comprises a first section and second section
connected together by a pivot means whereby said first
section and said second section pivot relative to one
another about a pivot axis of said pivot means.

12. The analysis instrument of claim 6 comprising a
50 display means for displaying blood glucose level.

13. The analysis instrument of claim 12 wherein said
display means can display blood glucose level expressed in
mg/dl and mmol/L.

14. The analysis instrument of claim 6 further
55 comprising an input/output means electrically connected to
said processing means for inputting and outputting data
from and to an outside instrument.

15. The analysis unit of claim 6 further comprising
60 a memory means for storing measurement data.

16. The analysis unit of claim 15 wherein said memory
means includes a clock means for storing times at which
said measurement data is stored in said memory means.

17. A near-infrared quantitative analysis instrument
65 for non-invasive measurement of blood glucose in blood
present in a body part of a subject, comprising:

(a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into blood present in a body part of a subject;

70

(b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;

(c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part; and

75

(d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity of glucose present in the blood of the subject wherein the processing means processes the first signal according to the formula

80

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

85

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$ and $\log 1/I_B$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A and B and T_s represents the local surface temperature of said body part.

90

18. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of blood glucose in blood present in a body part of a subject, comprising:

(a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into blood present in a body part of a subject;

95

(b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;

(c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part; and

100

(d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity of glucose present

in the blood of the subject wherein the signal processing means processes the first signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is line slope of

$$[\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, and $\log 1/I_C$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B and C, and T_s represents the local surface temperature of said body part.

19. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of blood glucose in blood present in a body part of a subject, comprising:

(a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into blood present in a body part of a subject;

(b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;

(c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part; and

(d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity of glucose present in the blood of the subject wherein the signal processing means processes the signal according to the formula

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_s$$

wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_D$ and $\log 1/I_E$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, D and E and T_s represents the local surface temperature of said body part.

145 20. A near-infrared quantitative analysis instrument for non-invasive measurement of blood glucose in blood present in a body part of a subject, comprising:

(a) introducing means including a near infrared energy source for introducing near-infrared energy into blood present in a body part of a subject;

150 (b) detecting means for detecting near-infrared energy emerging from the body part;

(c) positioning means for positioning both the near-infrared introducing means and the detecting means closely adjacent to the body part; and

155 (d) processing means for processing a first electrical signal produced by the detector means into a second signal indicative of the quantity of glucose present in the blood of the subject wherein the signal processing means processes the signal according to the formula

$$160 \quad C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2 \log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_s$$

165 wherein C is concentration of glucose present in the blood, K_0 is an intercept constant, K_1 is the line slope of

$$170 \quad \frac{[\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2 \log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

K_2 is a calibration constant, $\log 1/I_A$, $\log 1/I_B$, $\log 1/I_C$, $\log 1/I_D$, $\log 1/I_E$, and $\log 1/I_F$ each represent an optical density value at corresponding wavelengths A, B, C, D, E and F, and T_s represents the local surface the temperature of said body part.

175 21. A non-invasive method for quantitatively analyzing blood glucose in blood of a subject, comprising:

(a) introducing at least one pair of wavelengths of near-infrared energy from a near-infrared energy source into blood within a body part of the subject, said pair of wave-lengths being within the range of about 600 to about 1100 nanometers;

185 (b) detecting near-infrared energy emerging from
the subject with a detector which provides a signal upon
detecting energy emerging from the subject; and

(c) processing the signal to provide a second
signal indicative of the amount of glucose present in the
body of the subject.

190 22. The method of claim 21 wherein said pair of
wavelengths is centered on a wavelength within the range
of about 600 to about 1100 nanometers.

23. The method of claim 21 wherein the first signal
is processed according to the formula

- 80 -

STATEMENT UNDER ARTICLE 19

- 1 Replaces former claim 1 and adds the limitation that the near-infrared energy falls between 600 - 1100 nanometers.
- 2-16 Unchanged.
- 17 Corresponds to original claim 17 re-written in independent form.
- 18 Corresponds to original claim 18 re-written in independent form.
- 19 Corresponds to original claim 19 re-written in independent form.
- 20 Corresponds to original claim 20 re-written in independent form.
- 25 by removing a sample of blood (e.g. 5-10 ml) and performing one or more standard chemical tests. These types of tests are moderately expensive, require one class of trained technicians to remove the blood and another class of trained technicians to perform the chemical tests. Moreover, the results of the blood tests

2 / 27

FIG. 2A

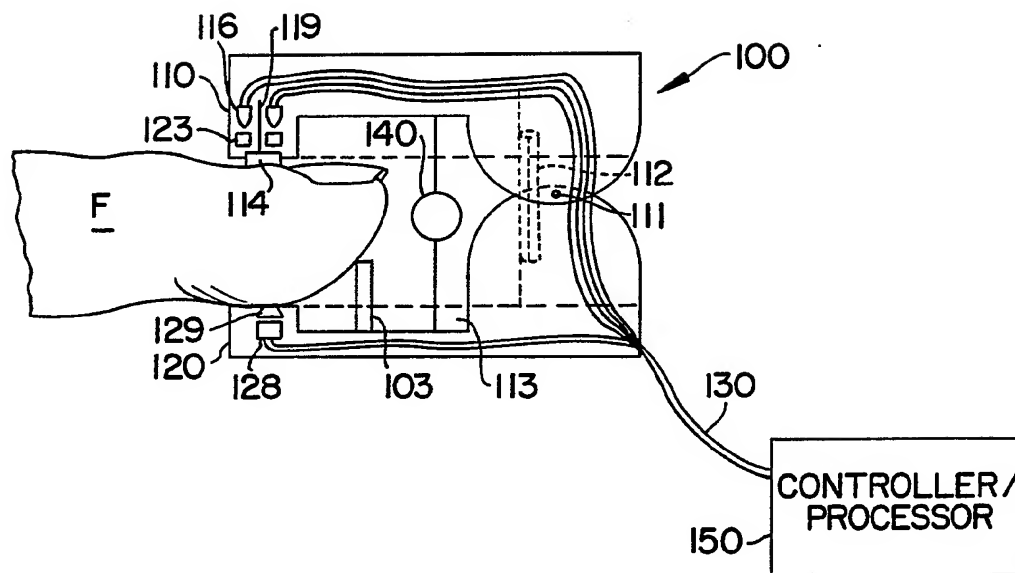
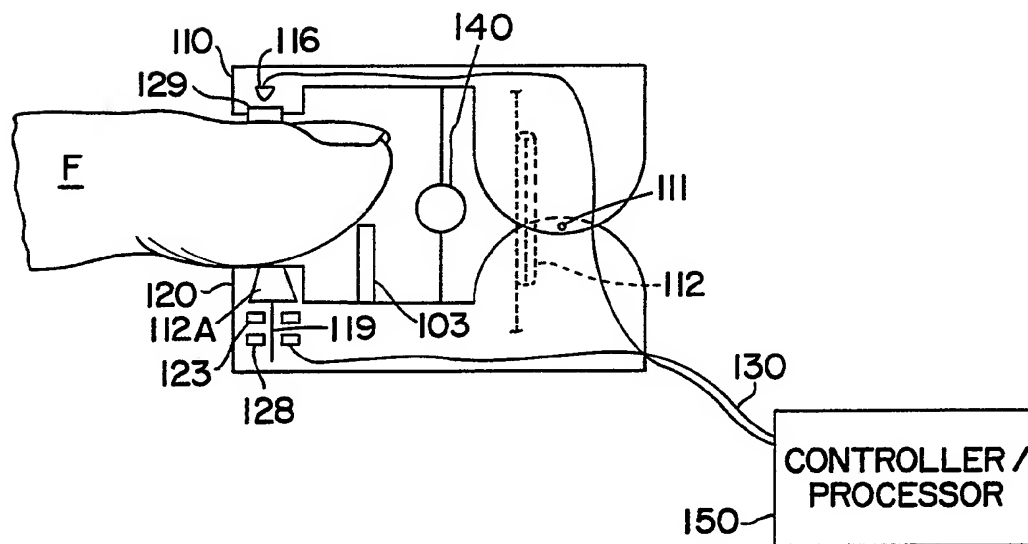
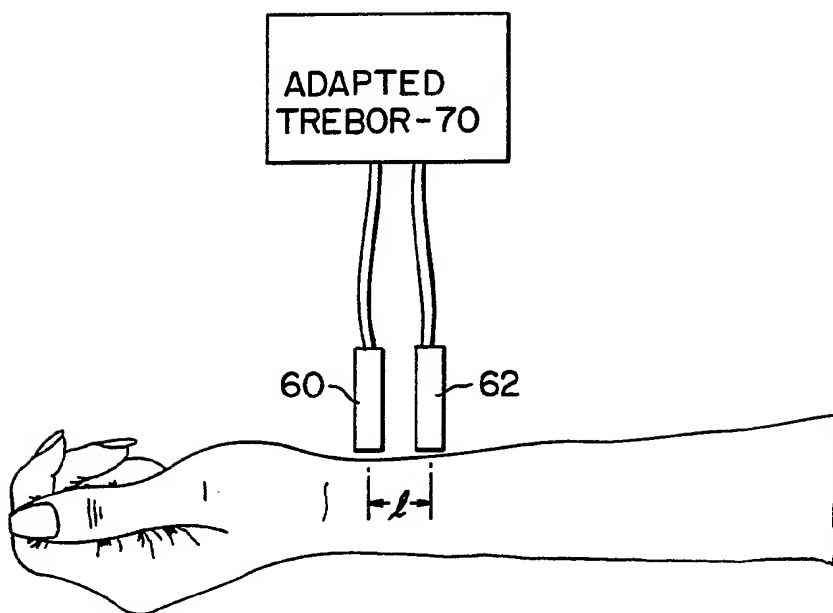


FIG. 2B



3 / 27

FIG. 4



4 / 27

FIG. 5A

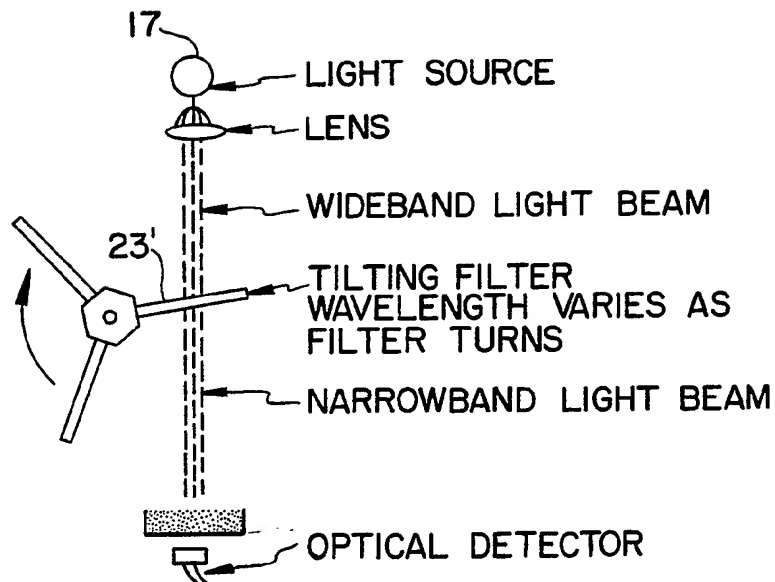
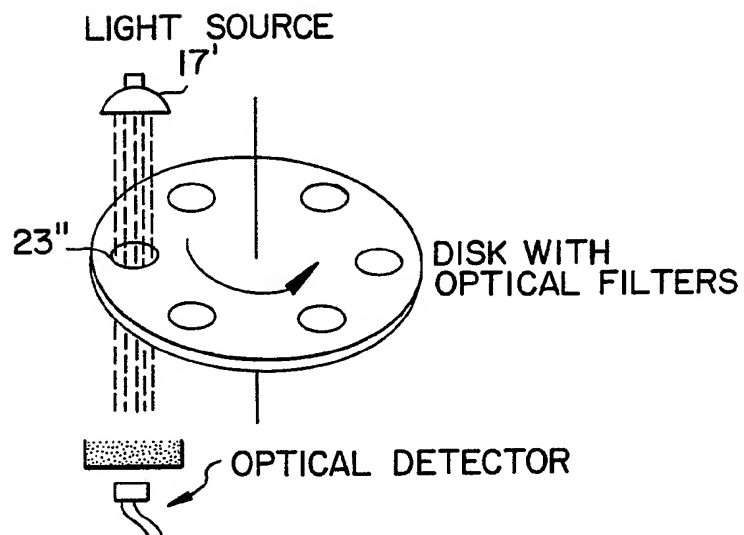


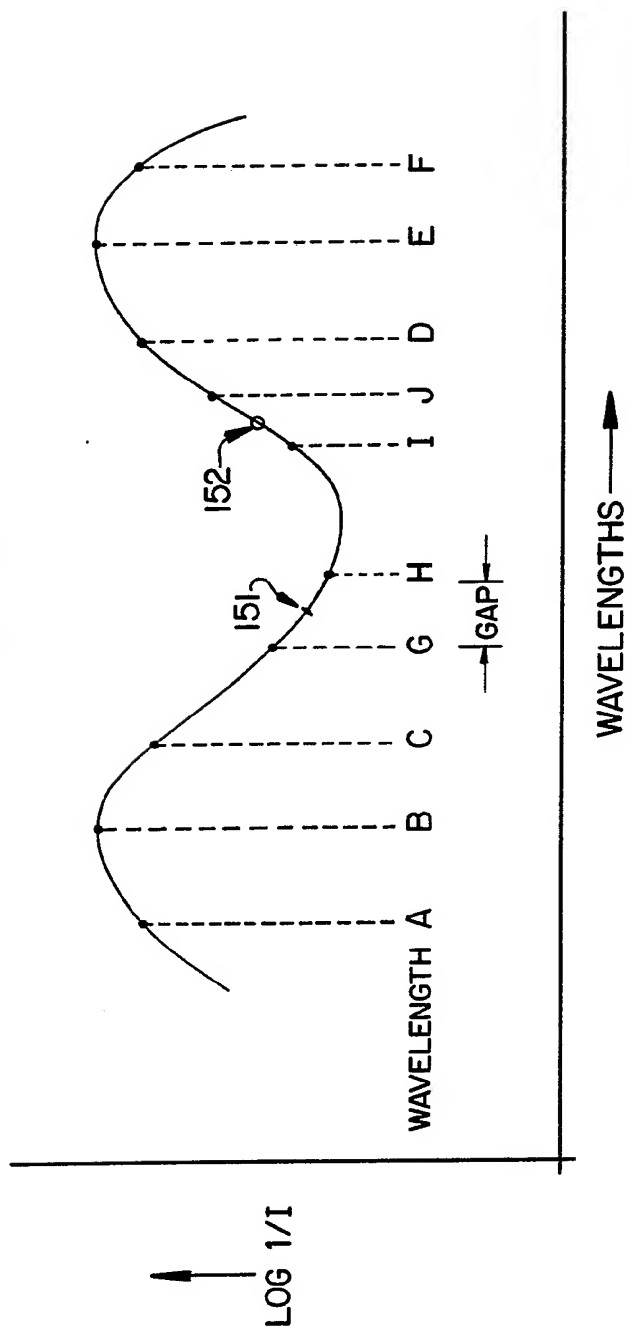
FIG. 5B



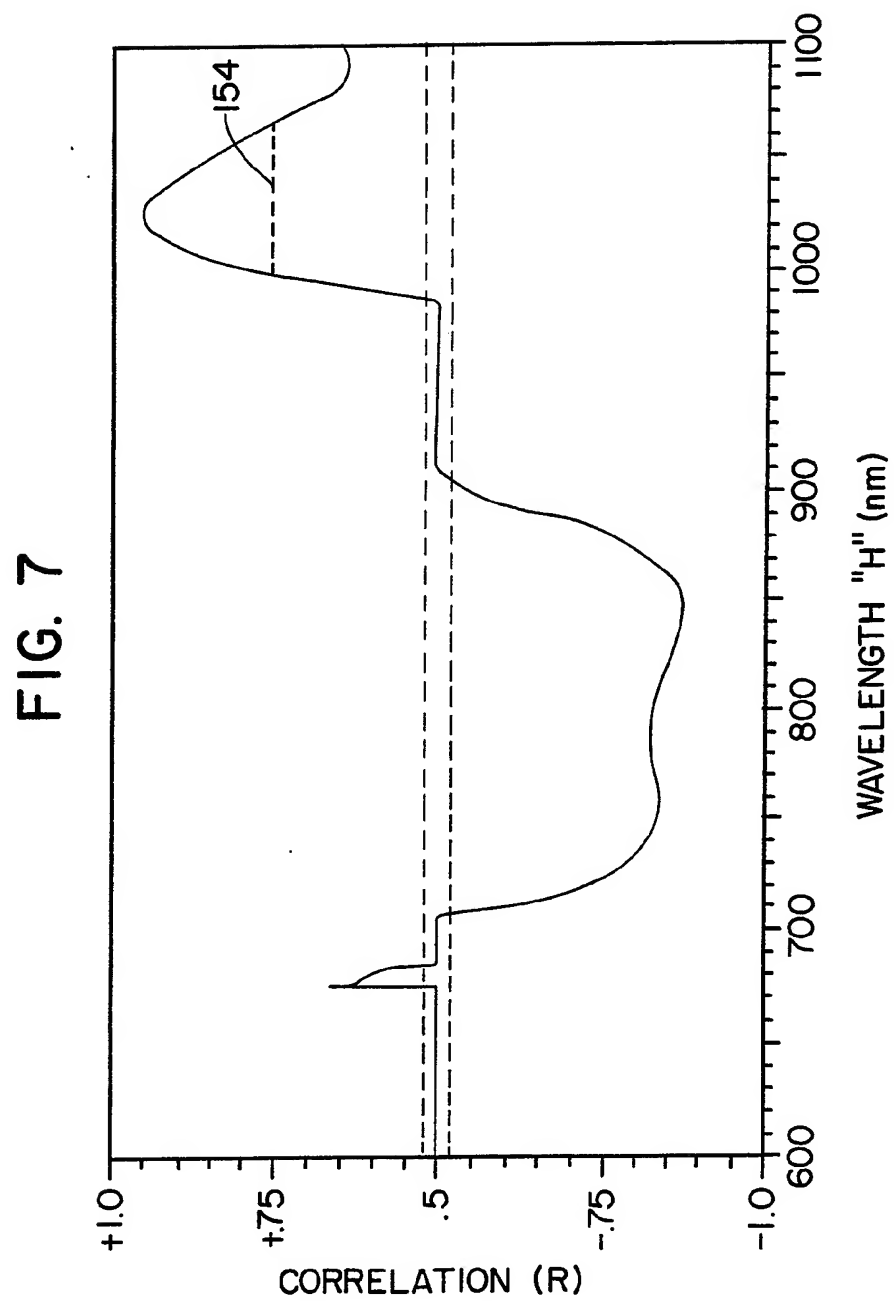
SUBSTITUTE SHEET

5 / 27

FIG. 6

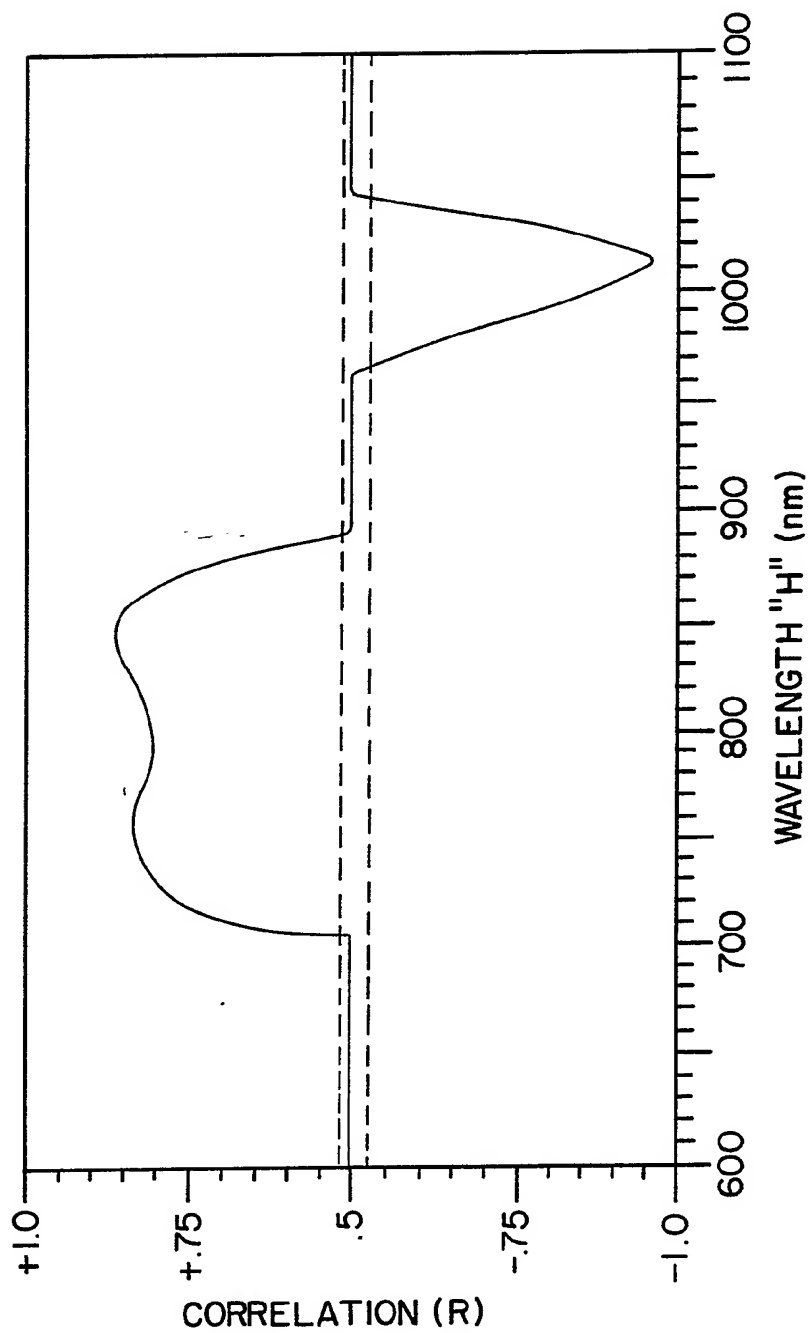


6 / 27



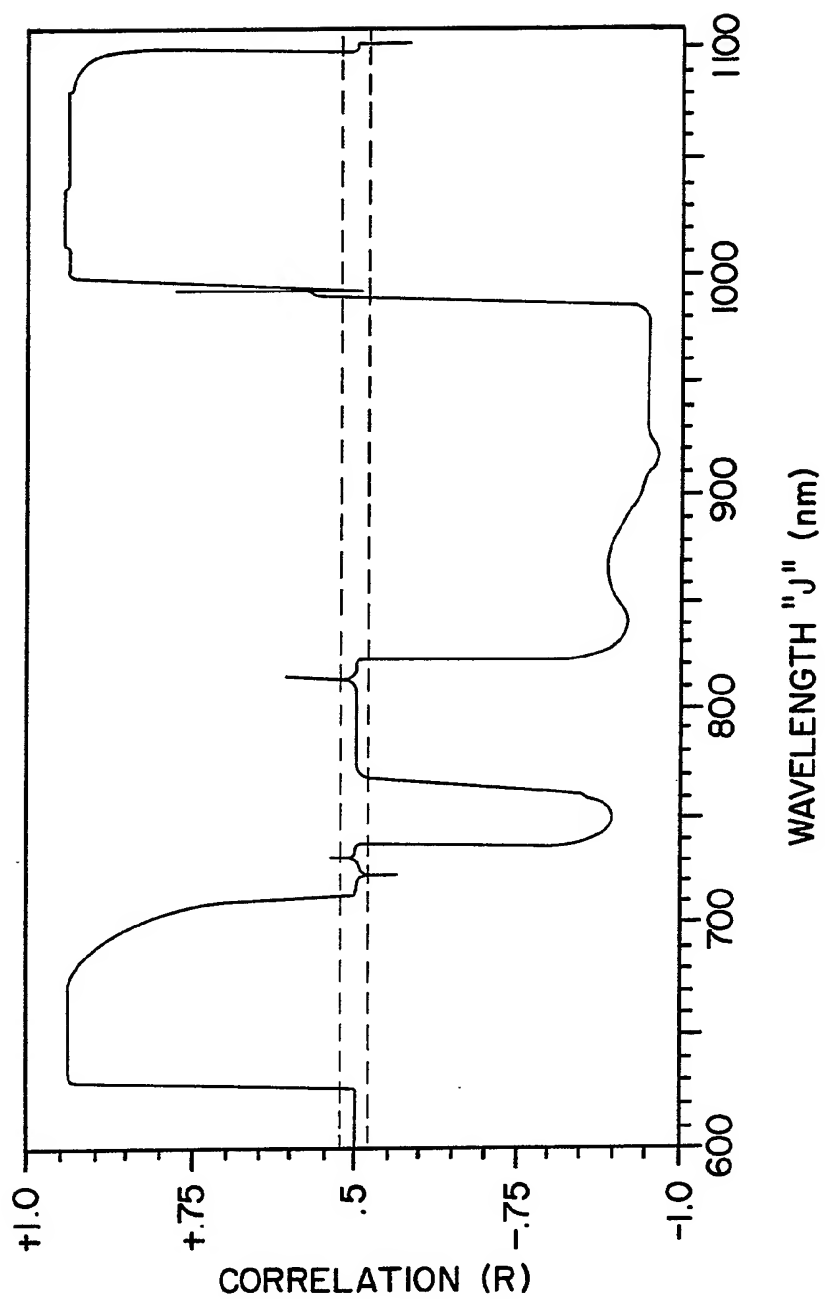
7 / 27

FIG. 8



8 / 27

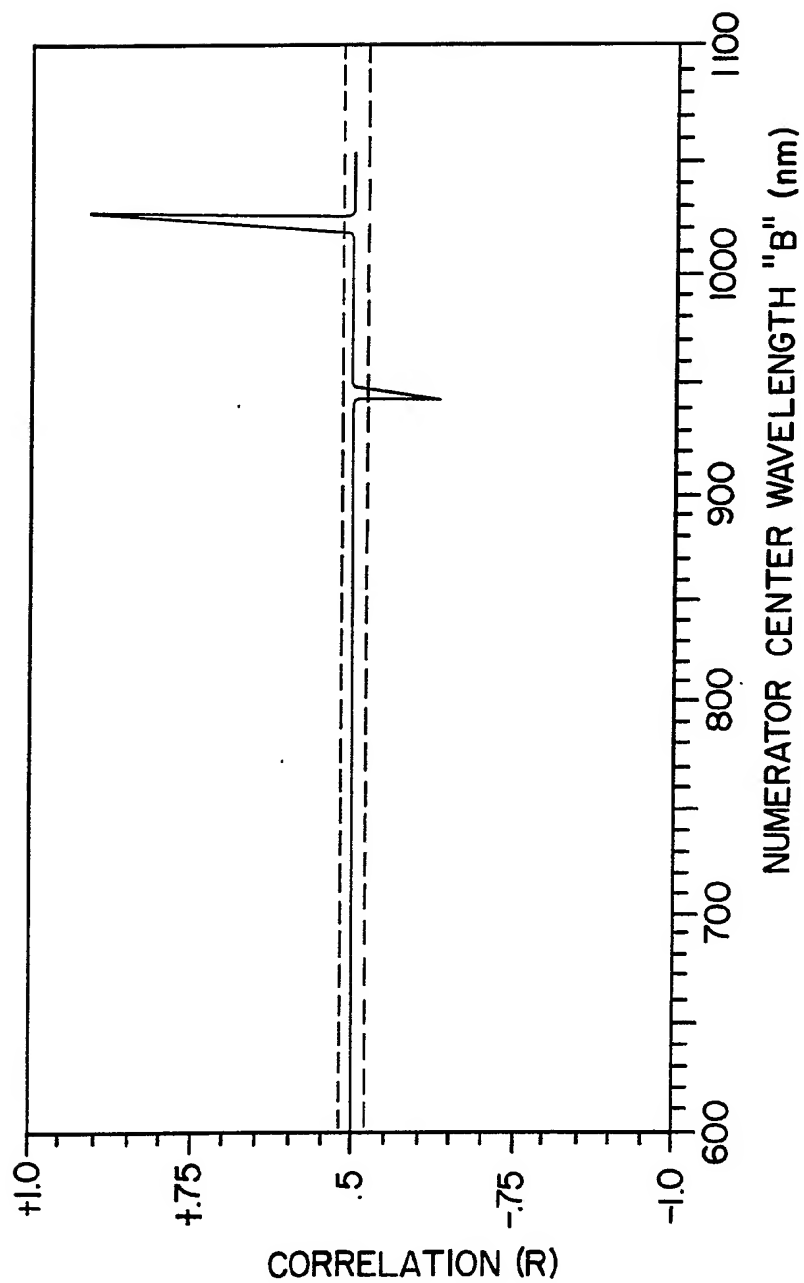
FIG. 9



SUBSTITUTE SHEET

9 / 27

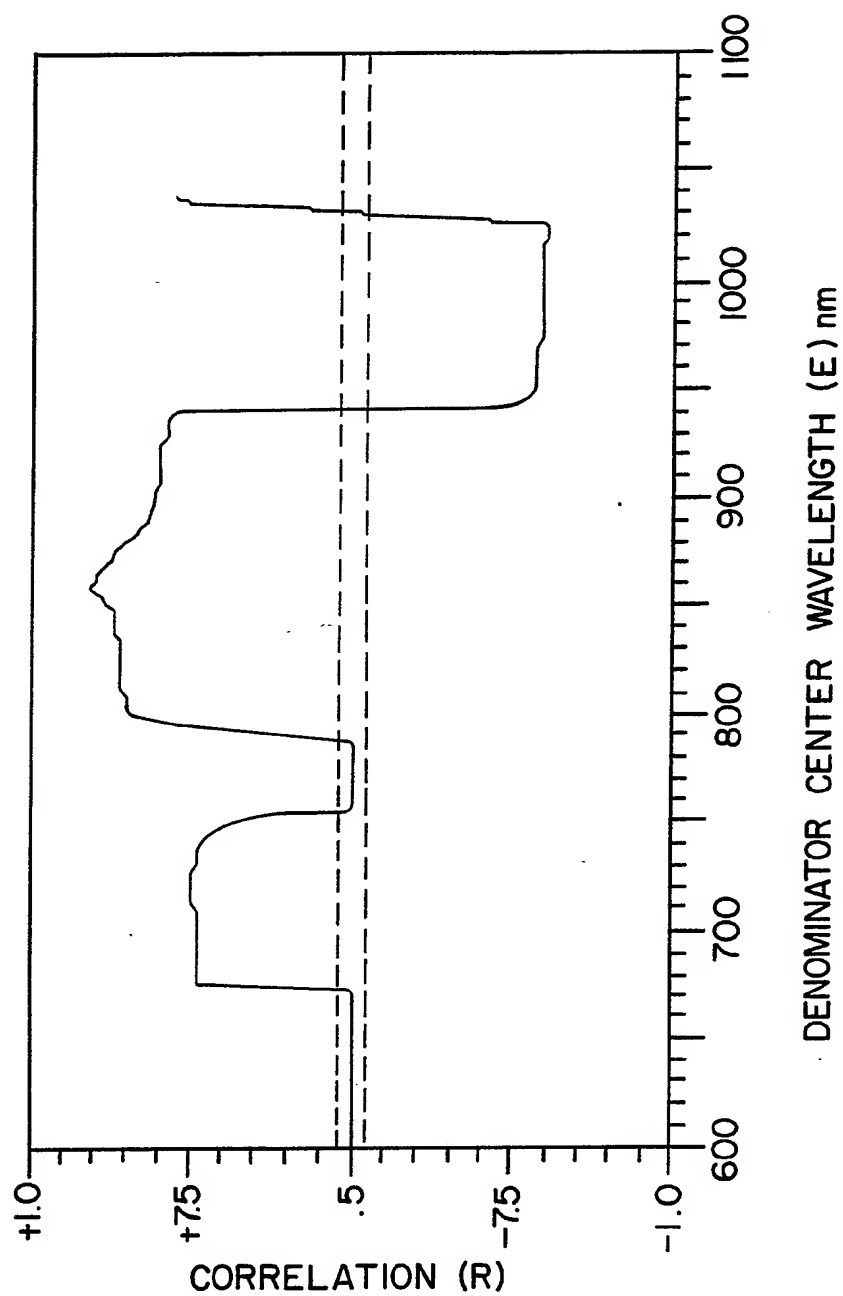
FIG. 10



SUBSTITUTE SHEET

10 / 27

FIG. II



SUBSTITUTE SHEET

11 / 27

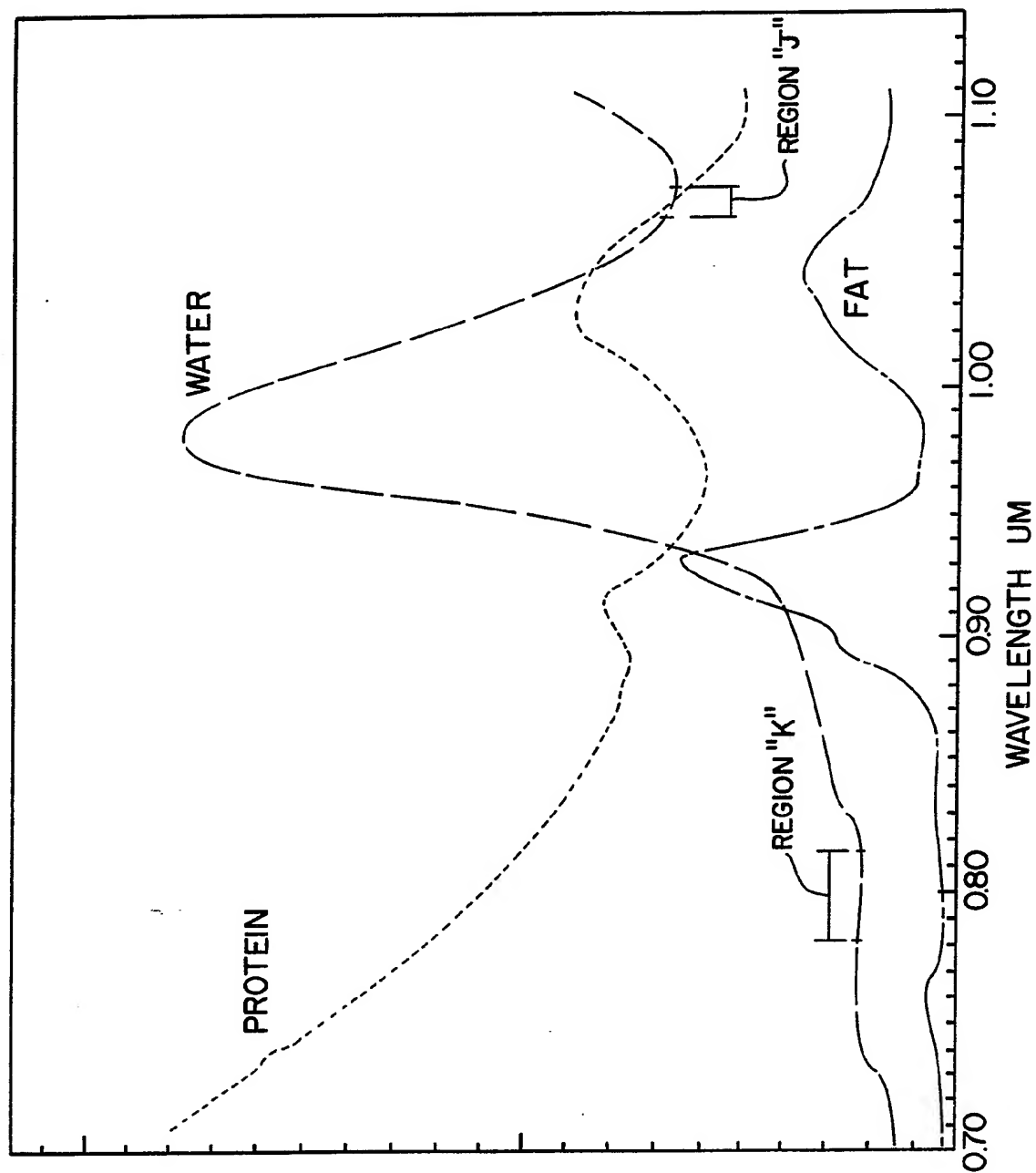
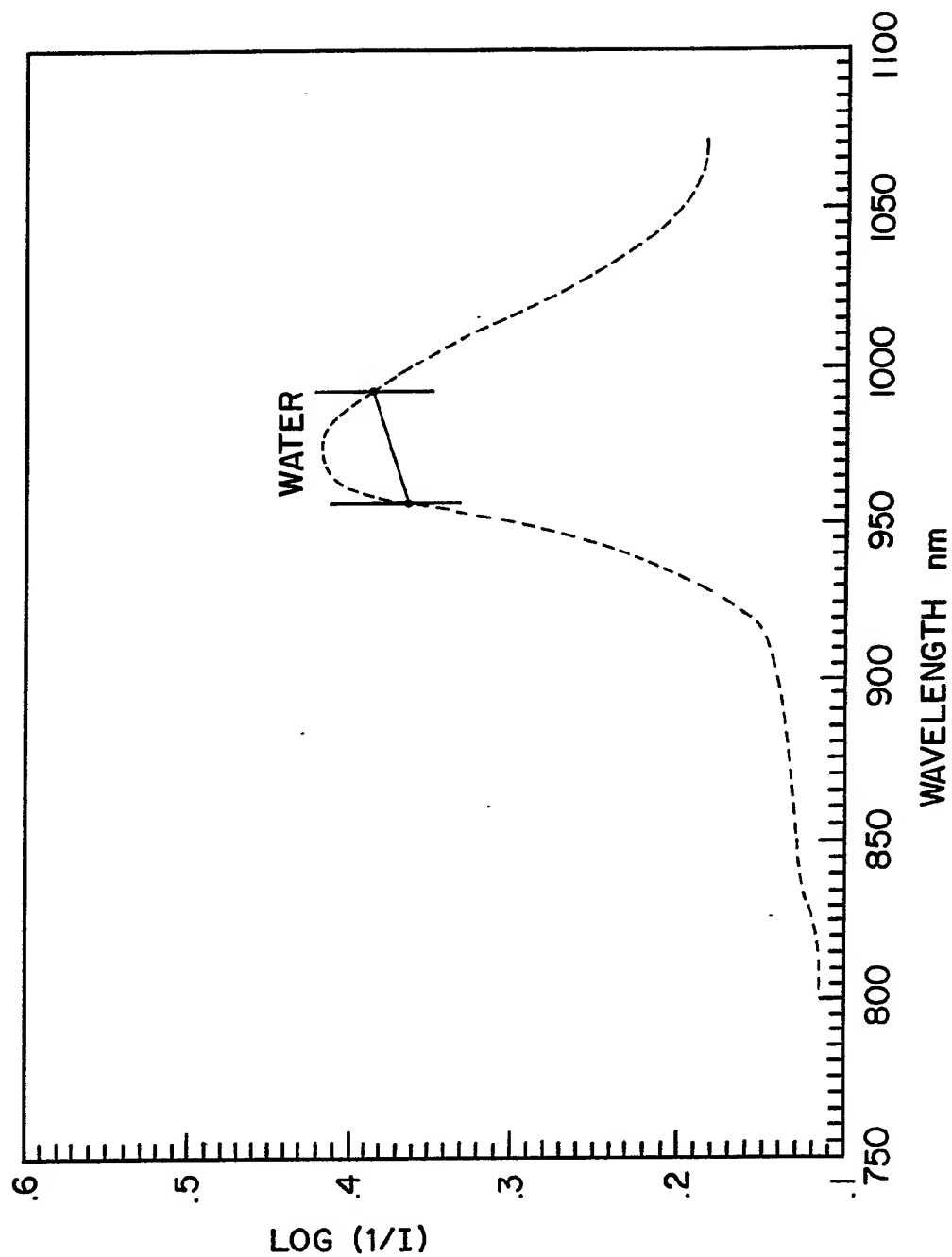


FIG. 12

12 / 27

FIG. 13



SUBSTITUTE SHEET

13 / 27

FIG. 14

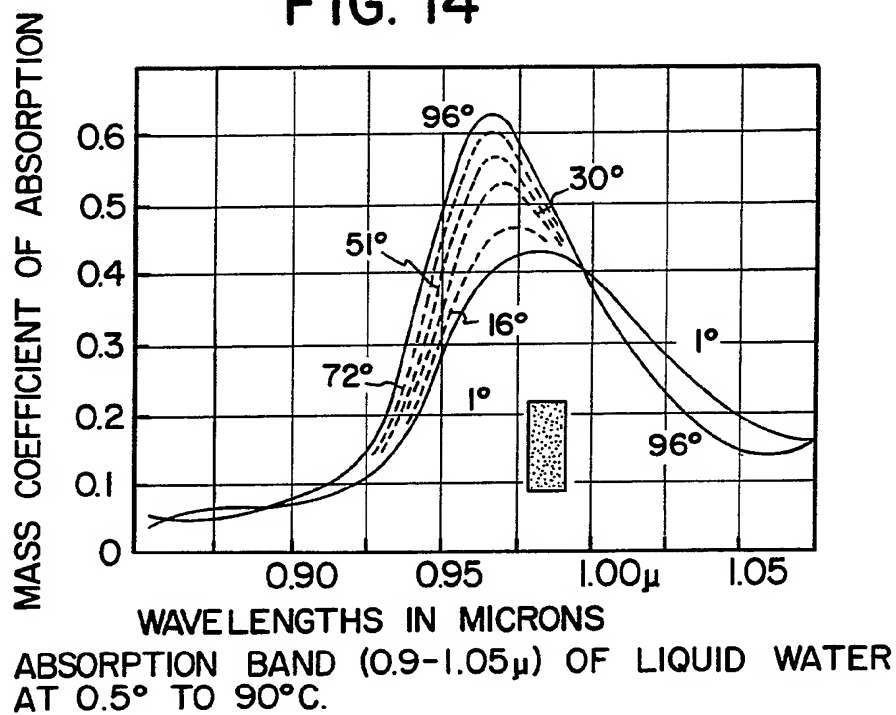
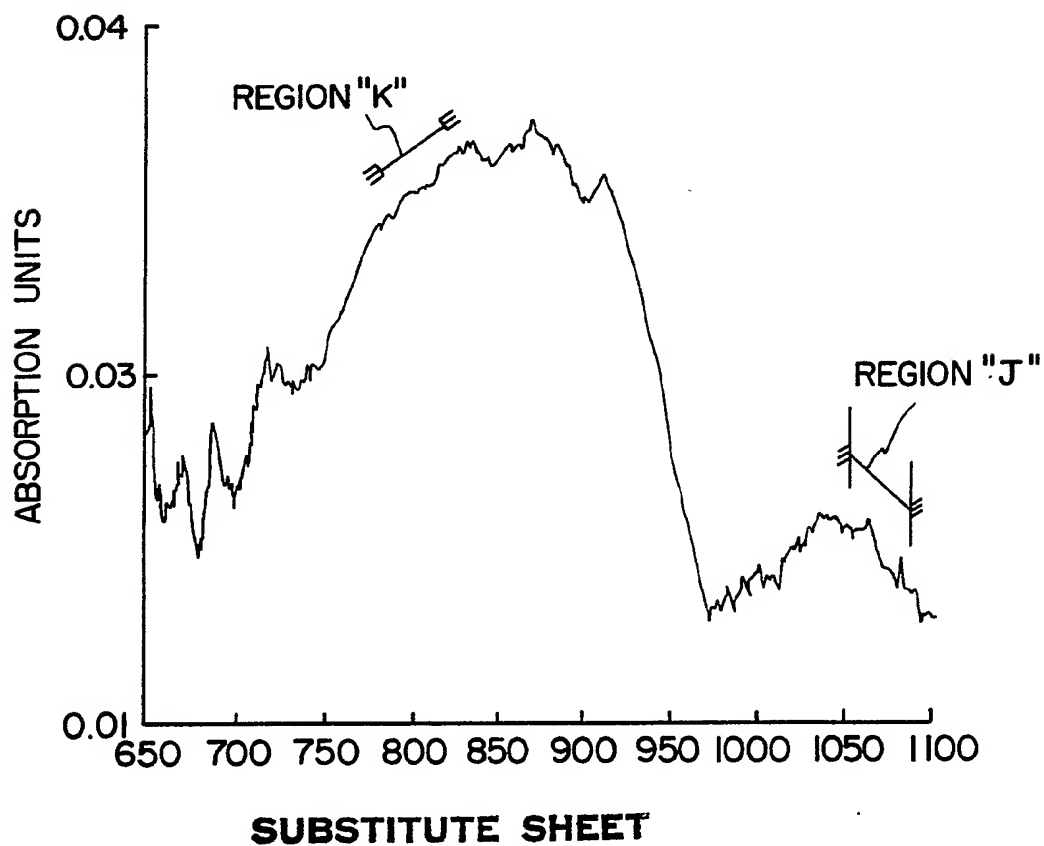
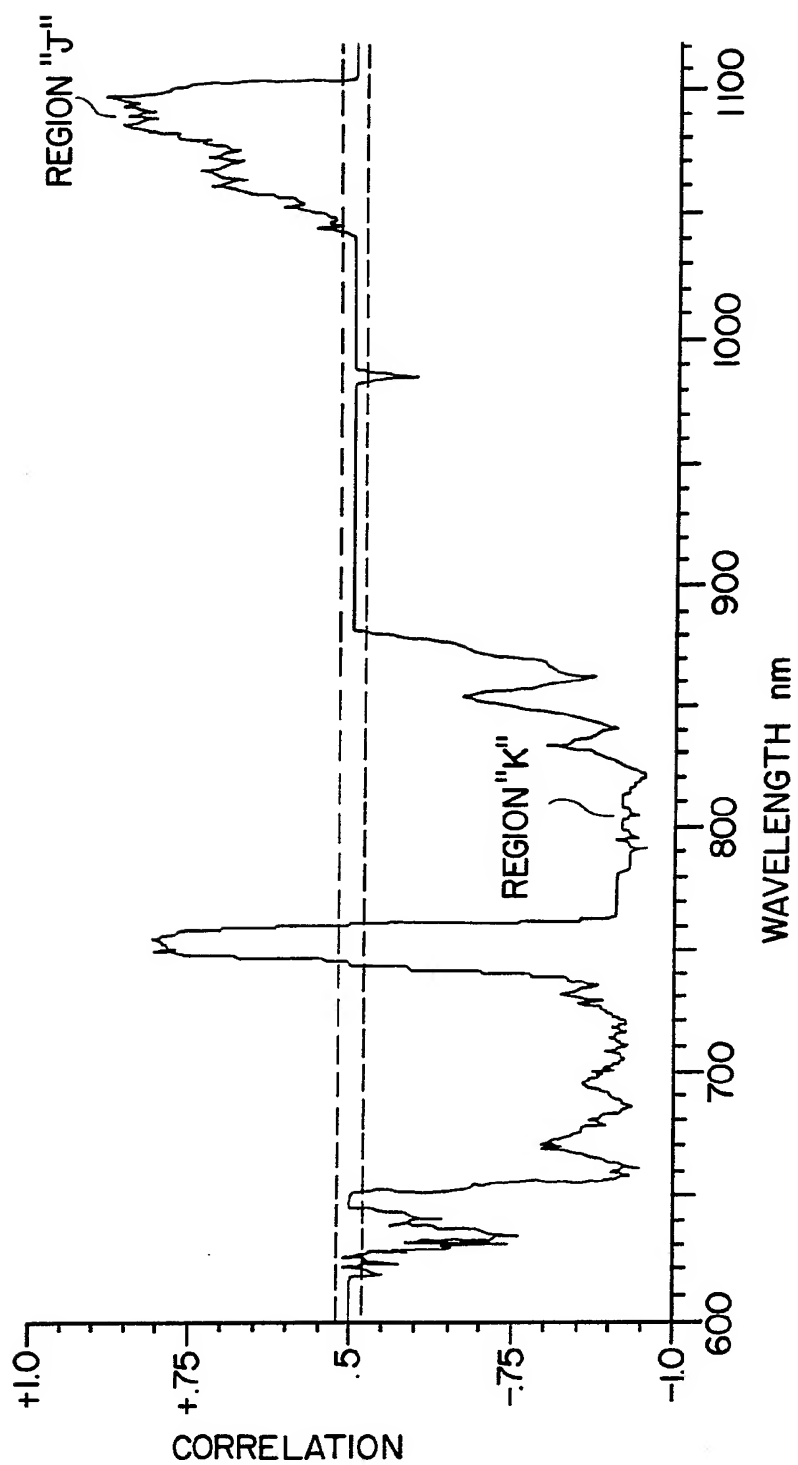


FIG. 15



14 / 27

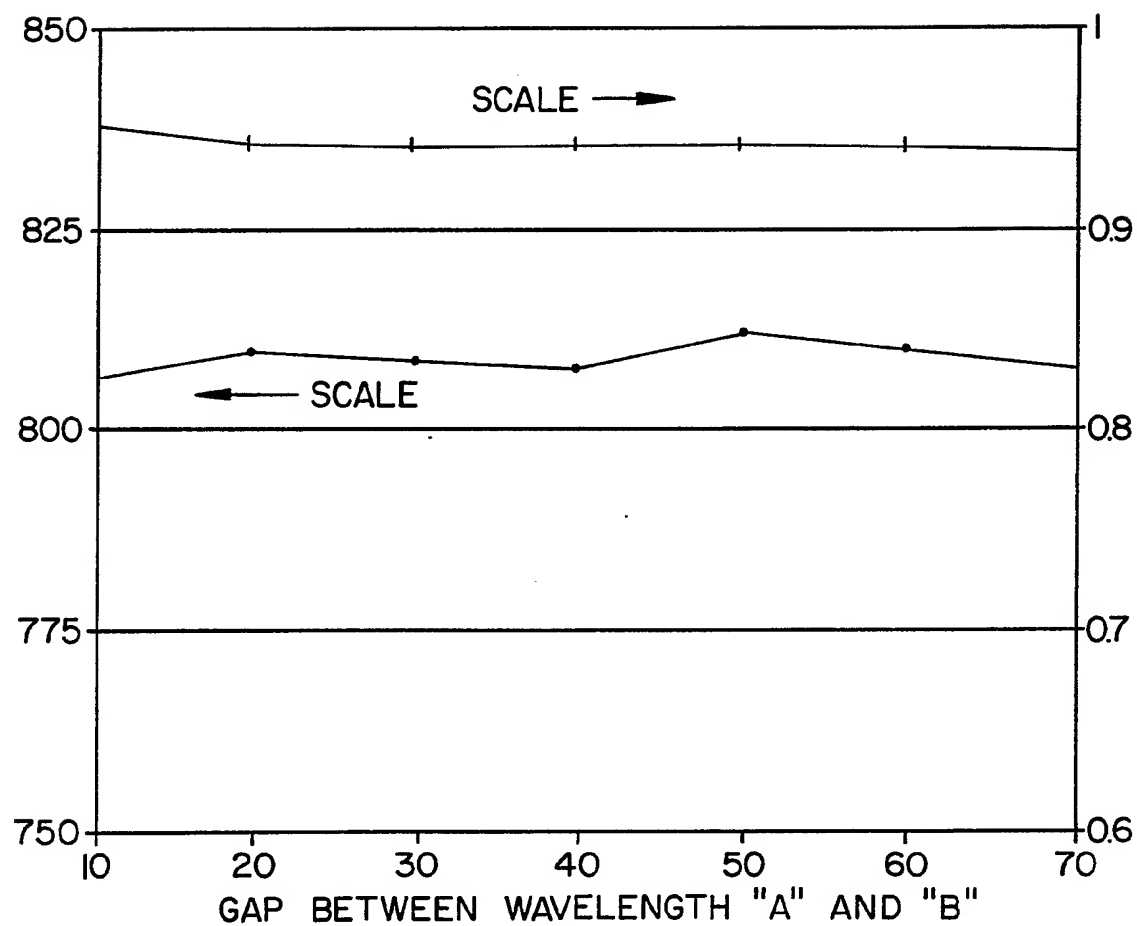
FIG. 16



SUBSTITUTE SHEET

15 / 27

FIG. 17



SUBSTITUTE SHEET

16 / 27

FIG. 18A

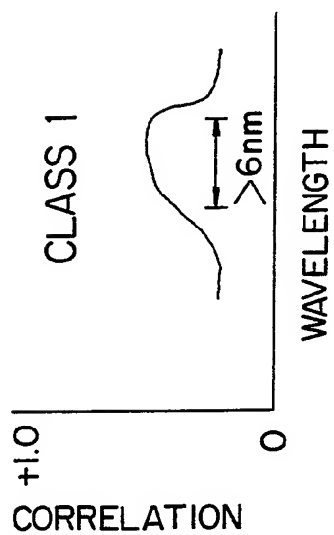


FIG. 18B

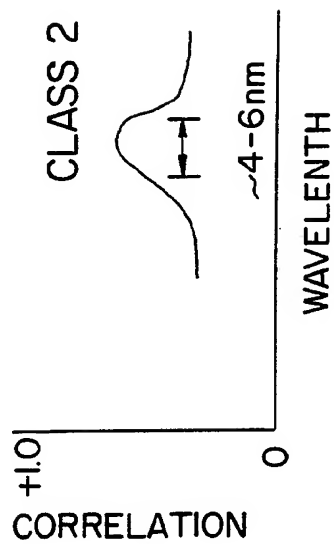


FIG. 18C

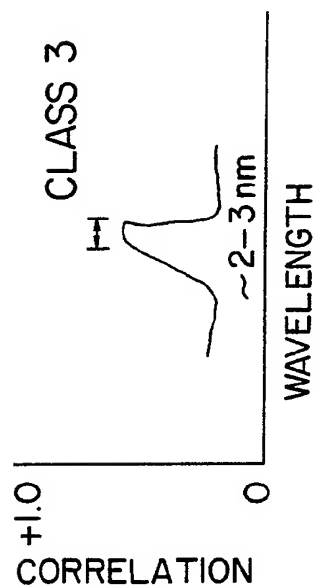


FIG. 18D

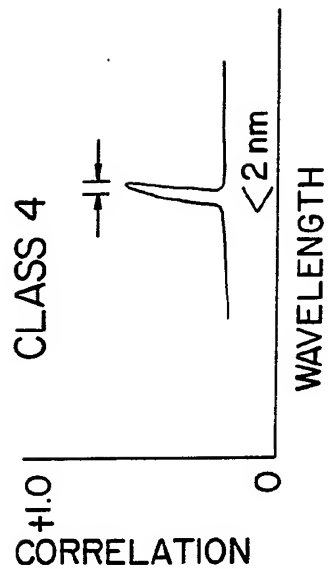


FIG. 19

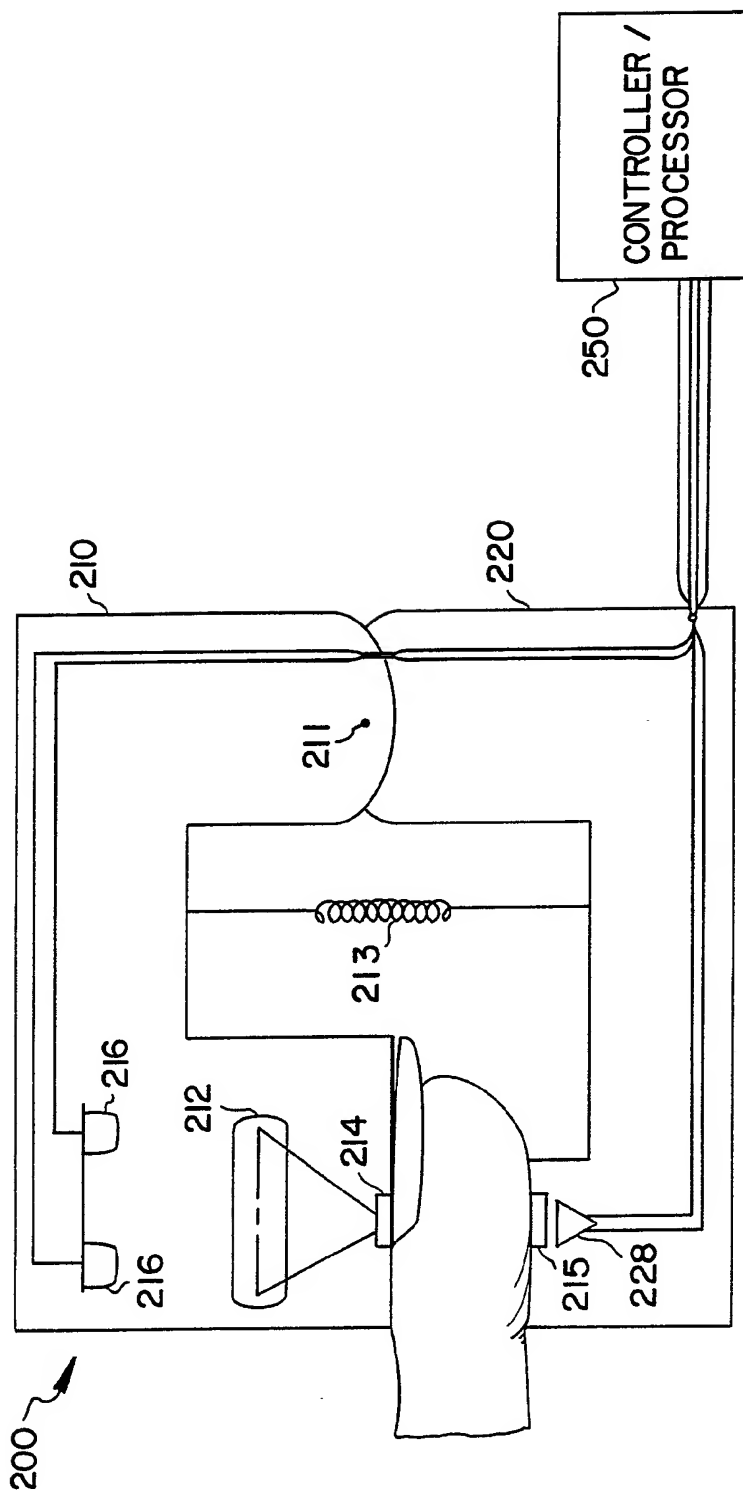
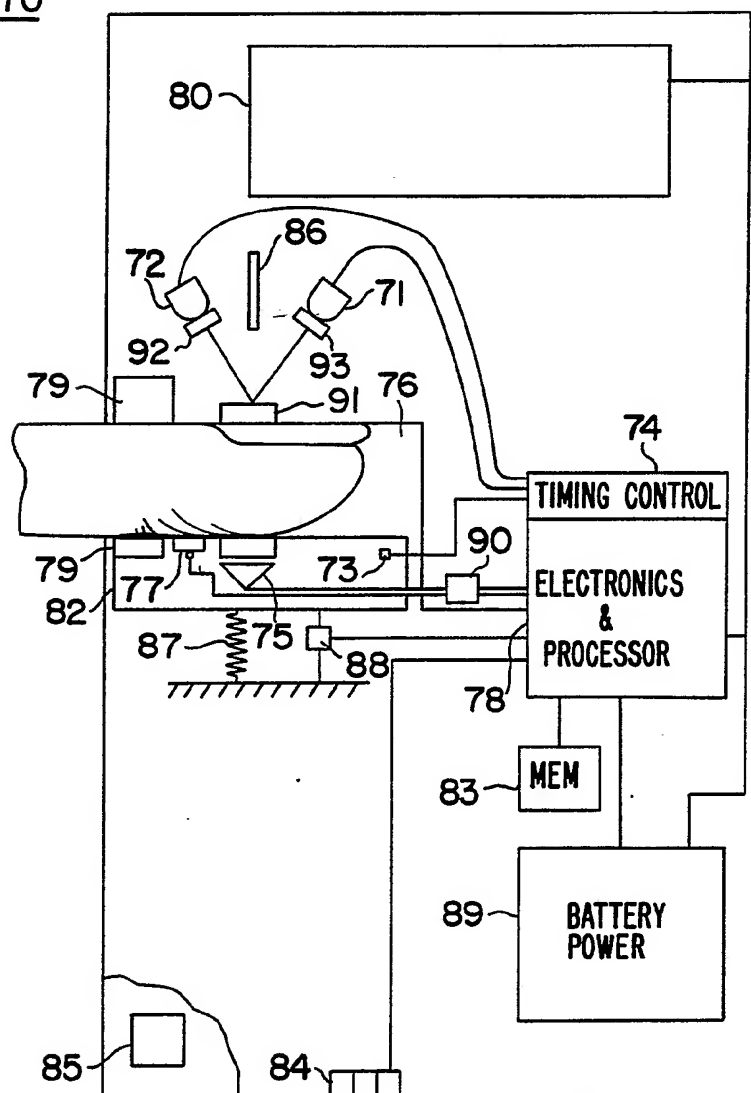


FIG. 20

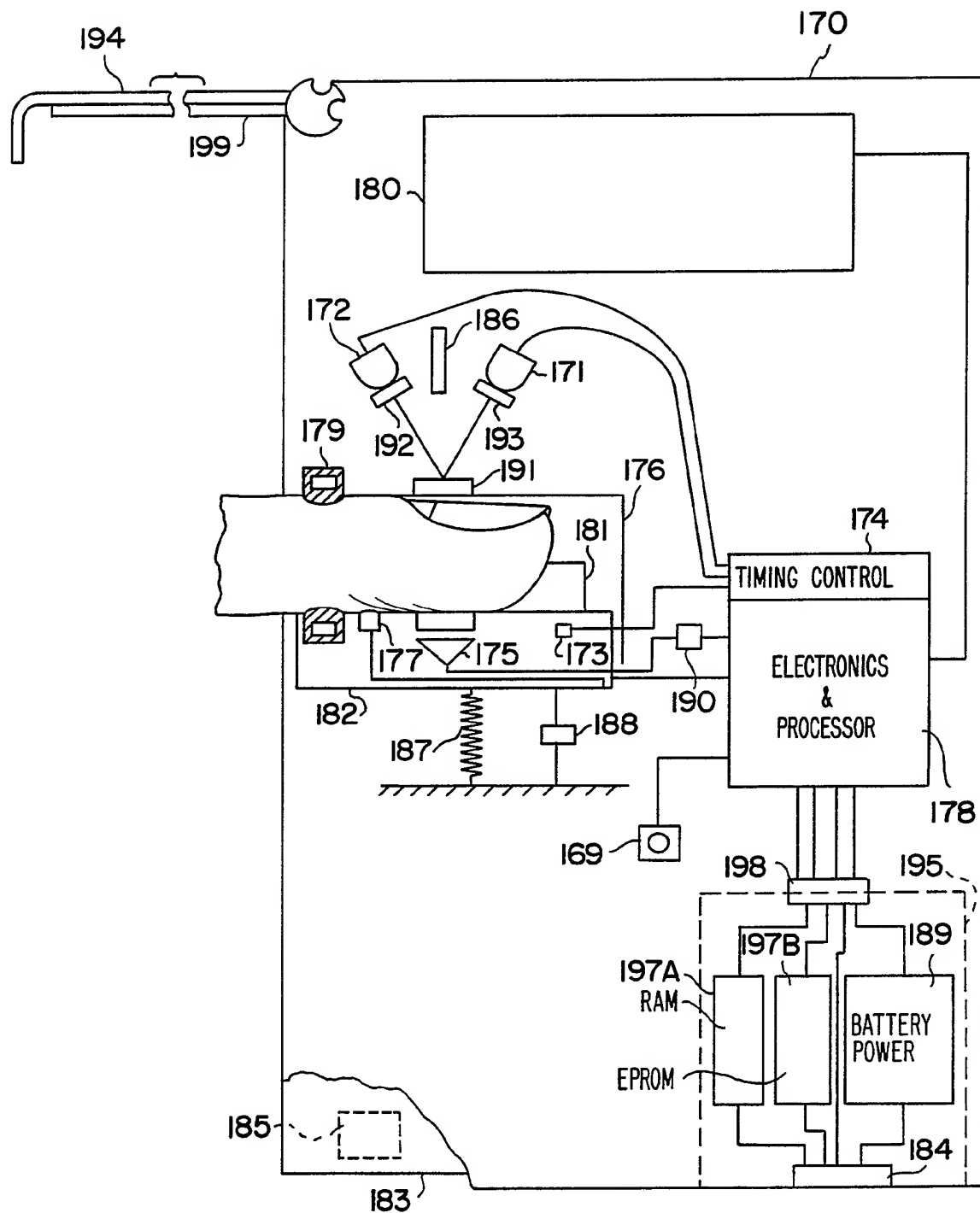
70



SUBSTITUTE SHEET

19 / 27

FIG. 21



SUBSTITUTE SHEET

20 / 27

FIG. 22

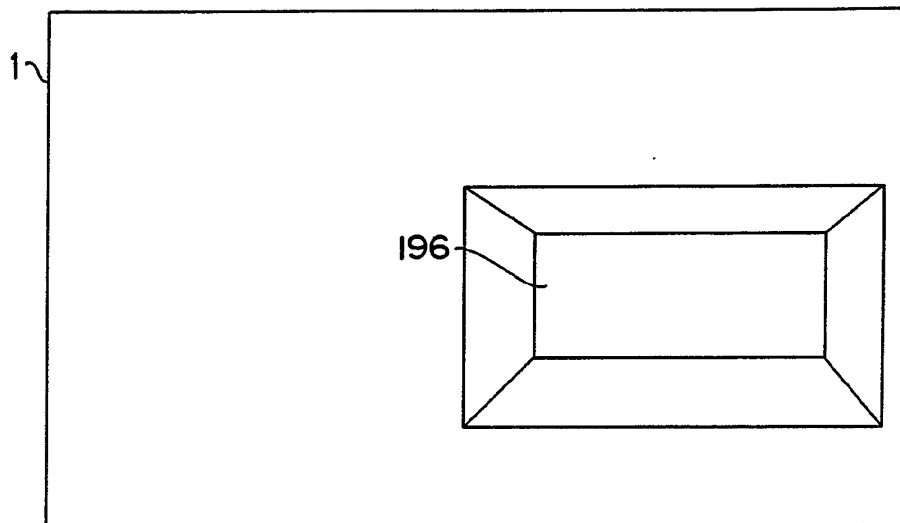
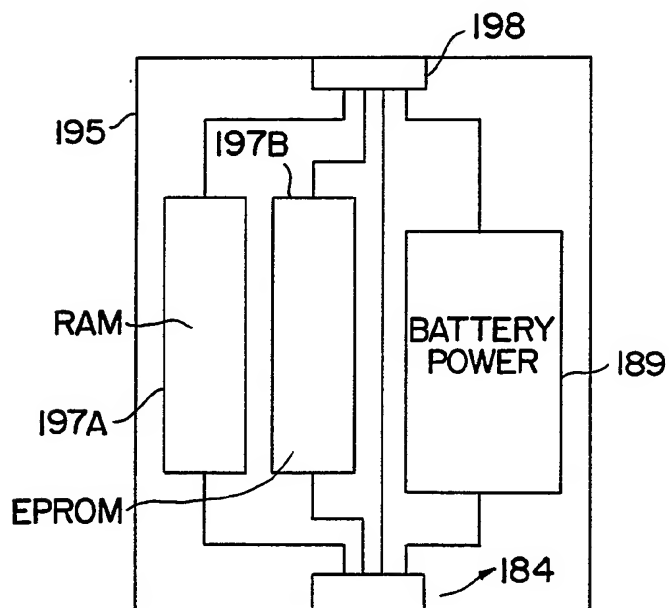


FIG. 23



21 / 27

FIG. 24A

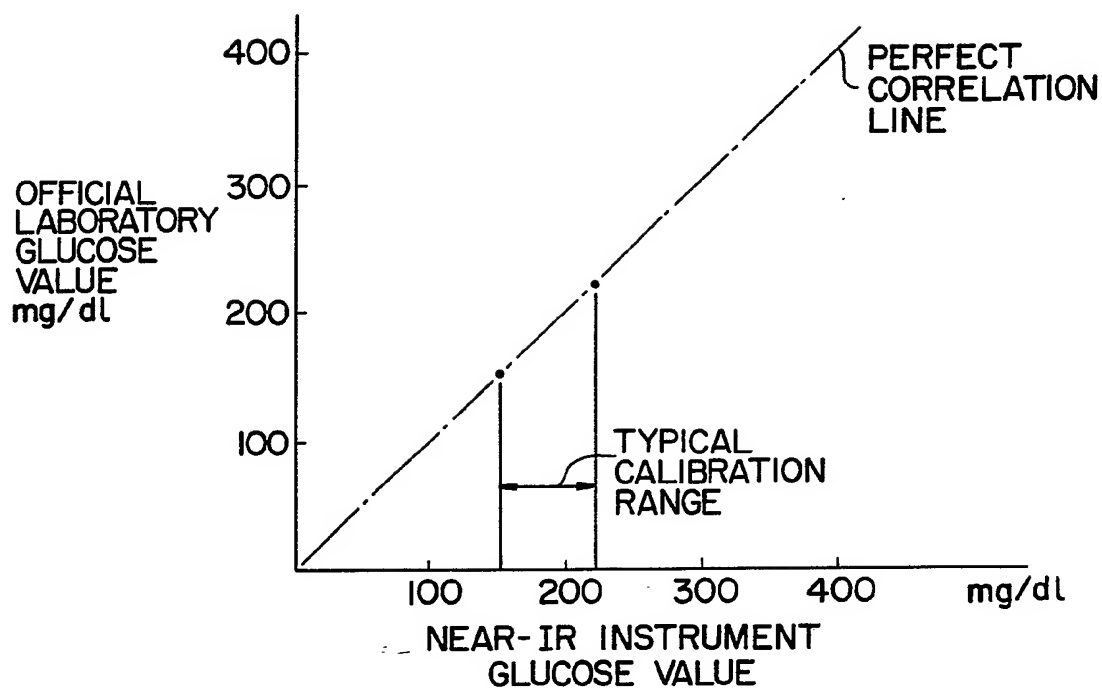
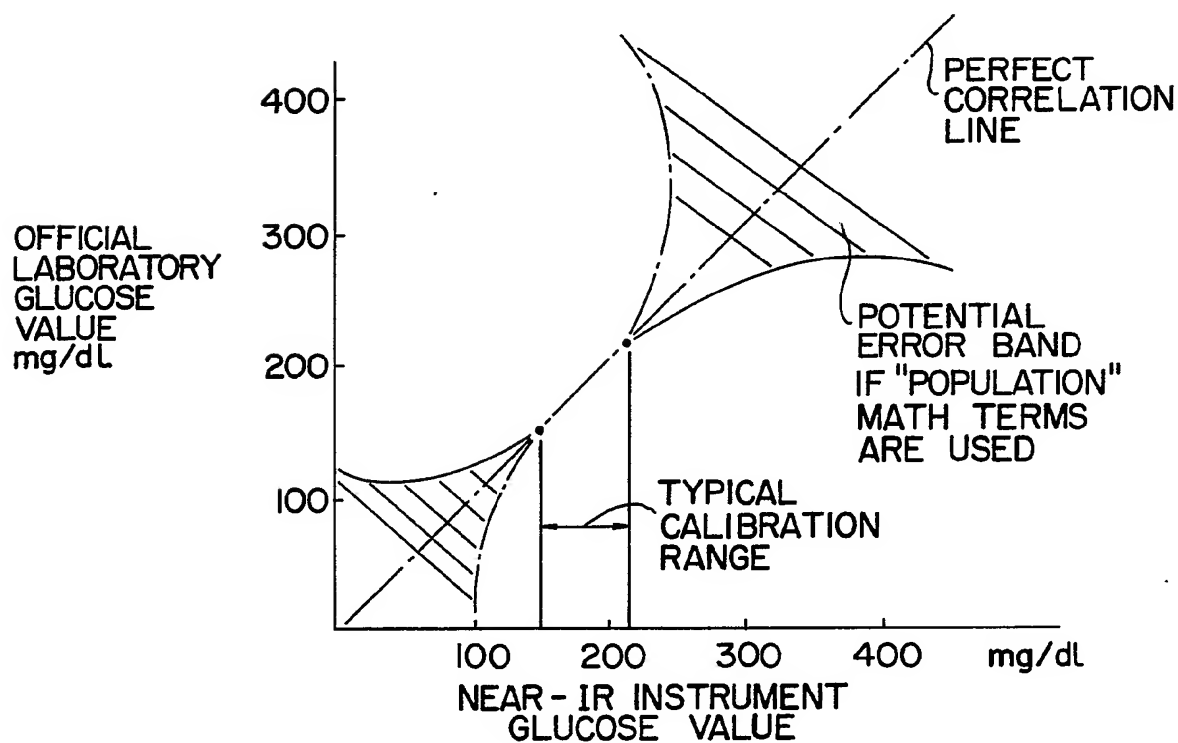


FIG. 24B



SUBSTITUTE SHEET

22 / 27

FIG. 24C

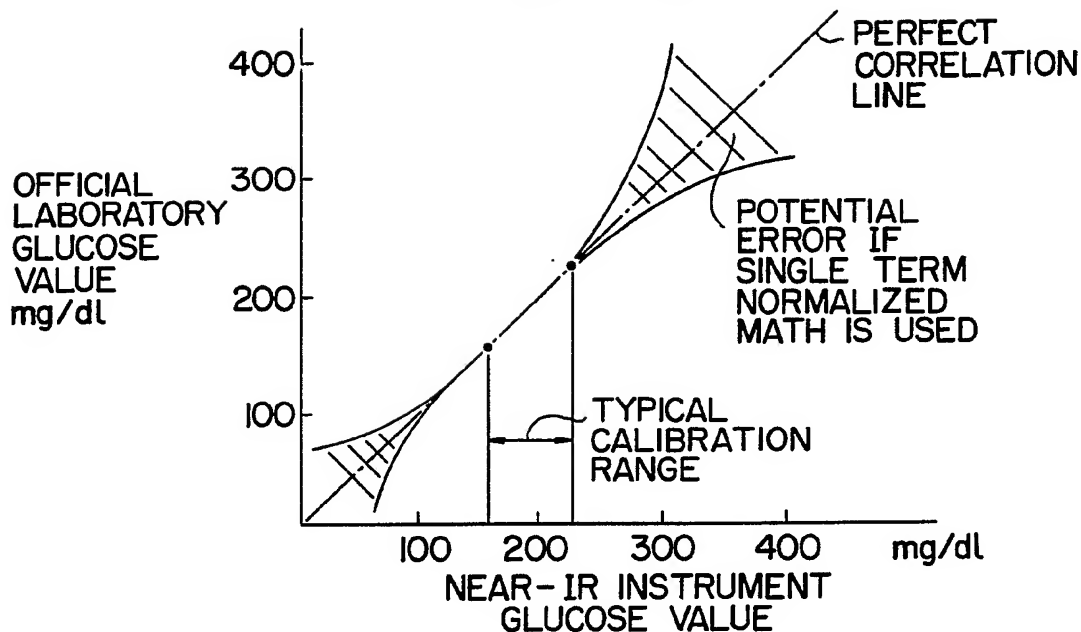
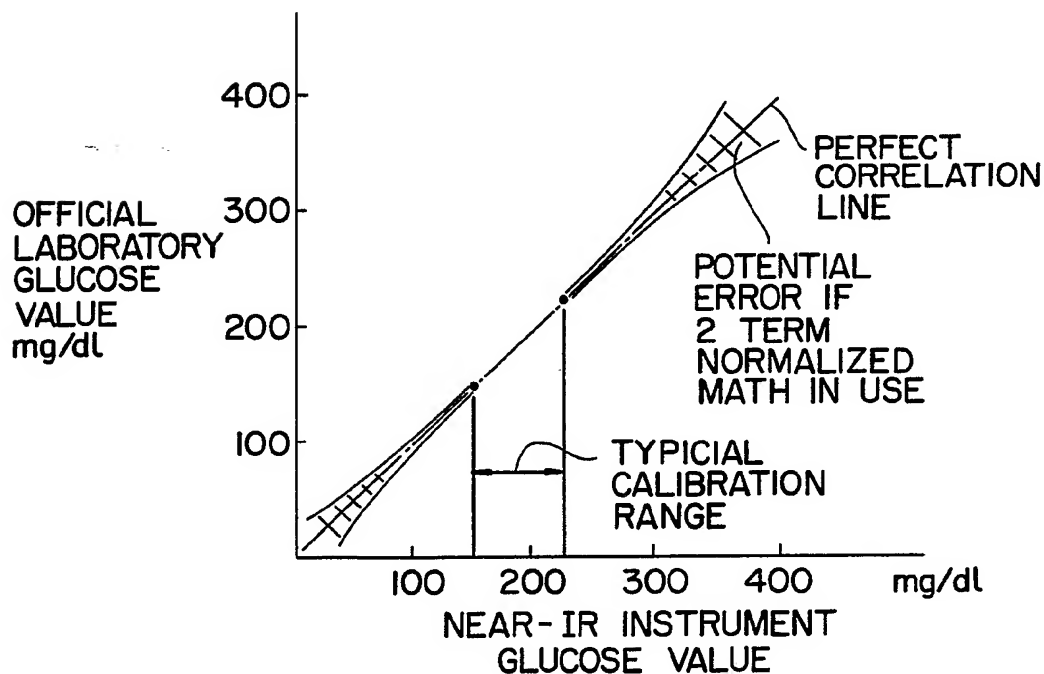


FIG. 24D



SUBSTITUTE SHEET

23 / 27

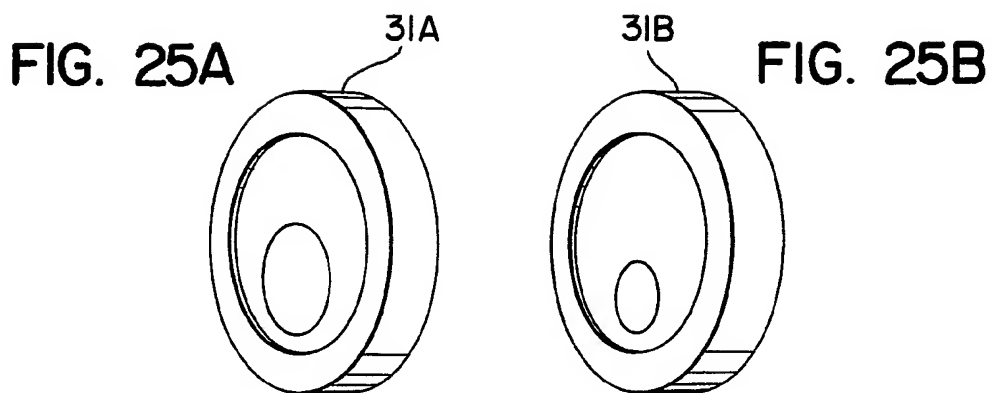
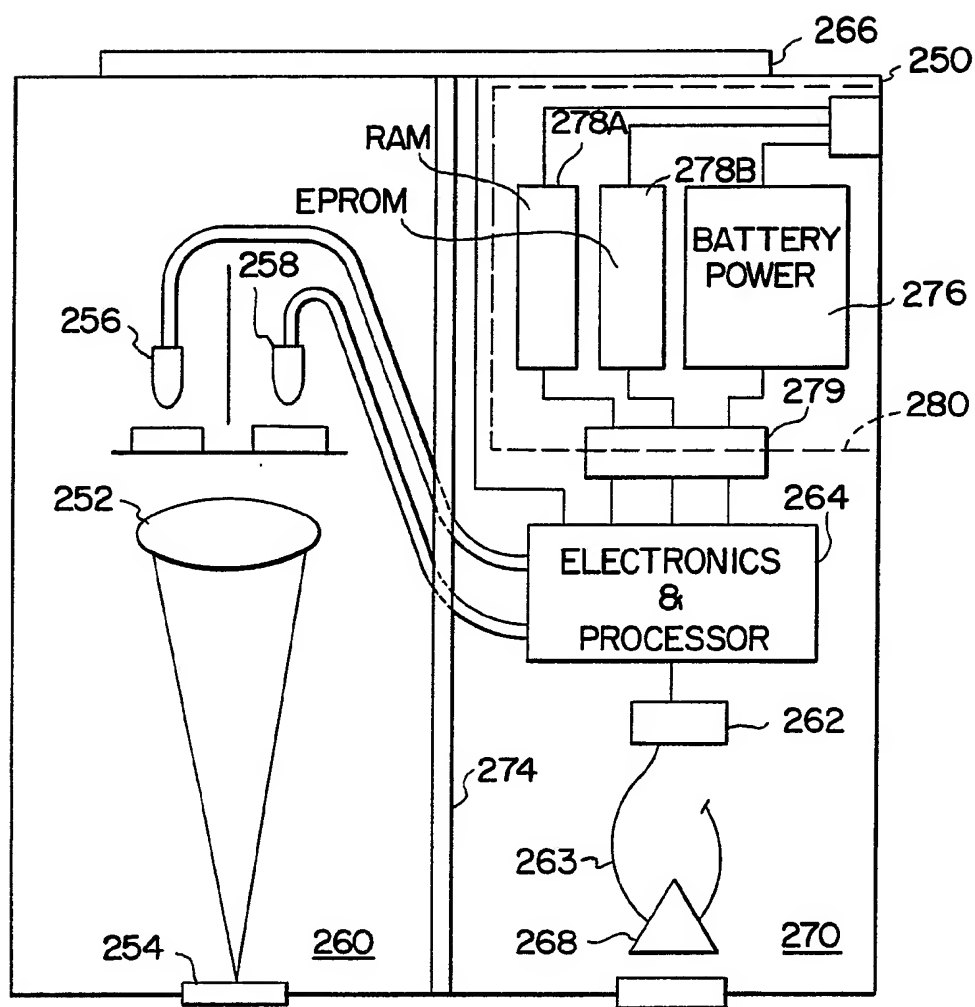
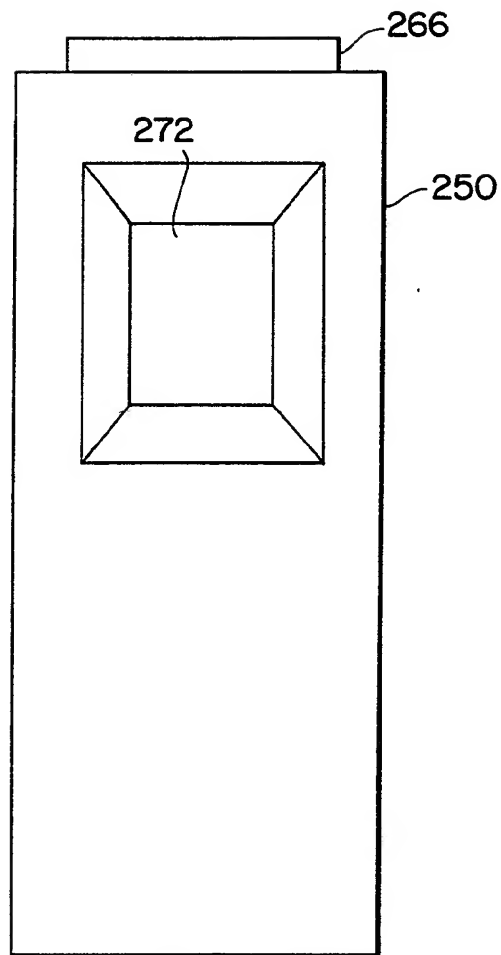


FIG. 26



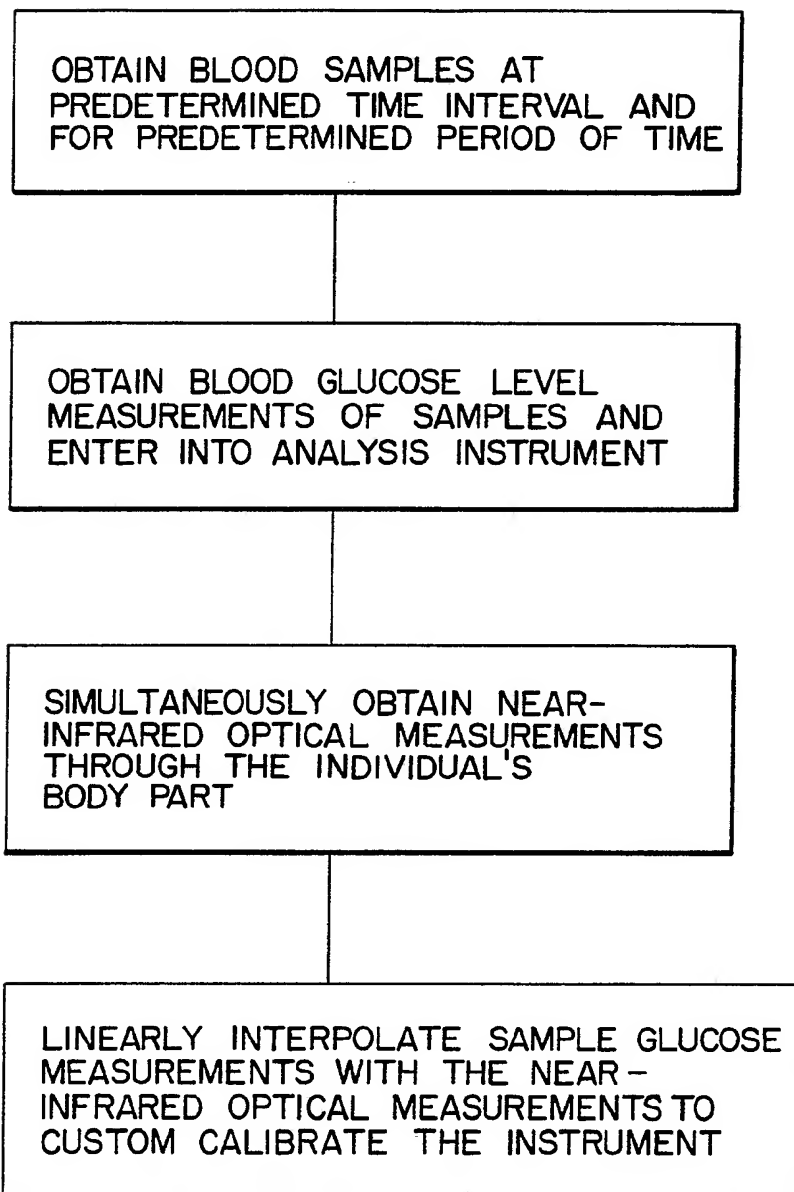
24 / 27

FIG. 27



25 / 27

FIG. 28



26 / 27

FIG. 29

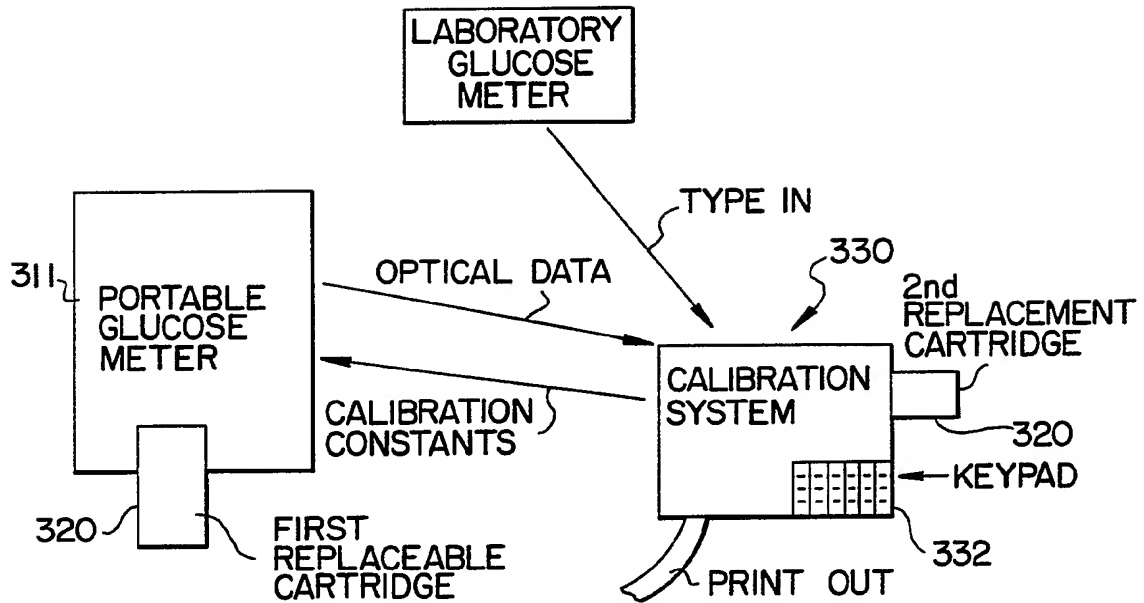
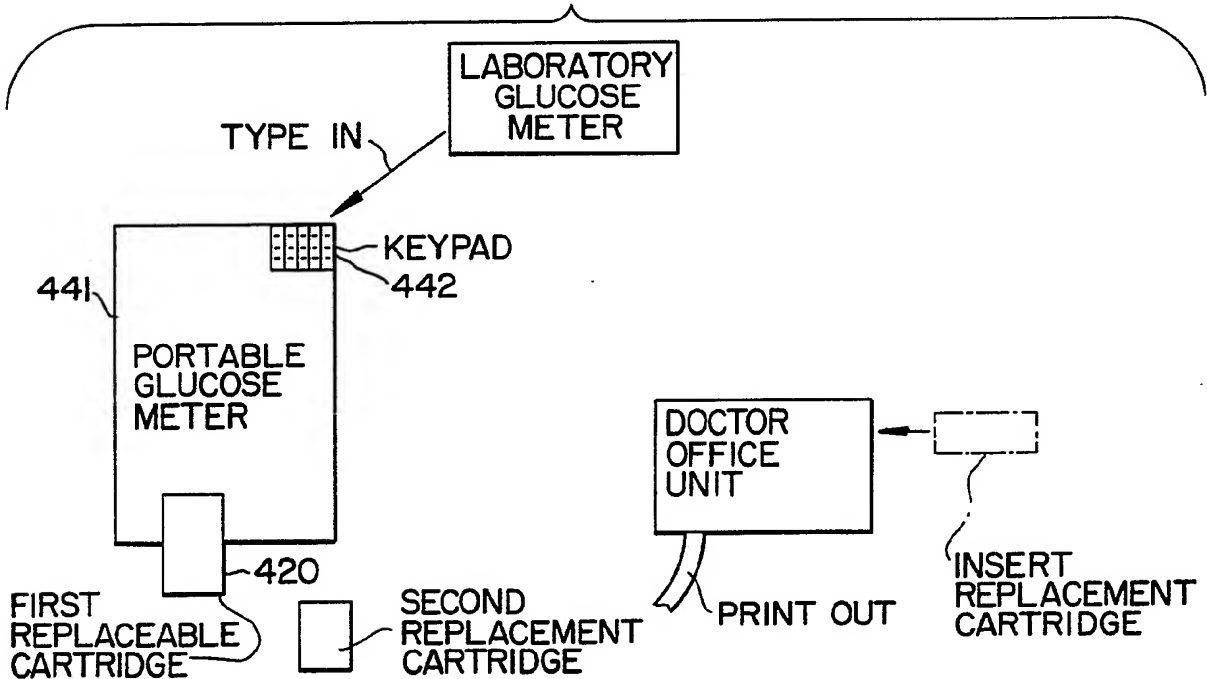


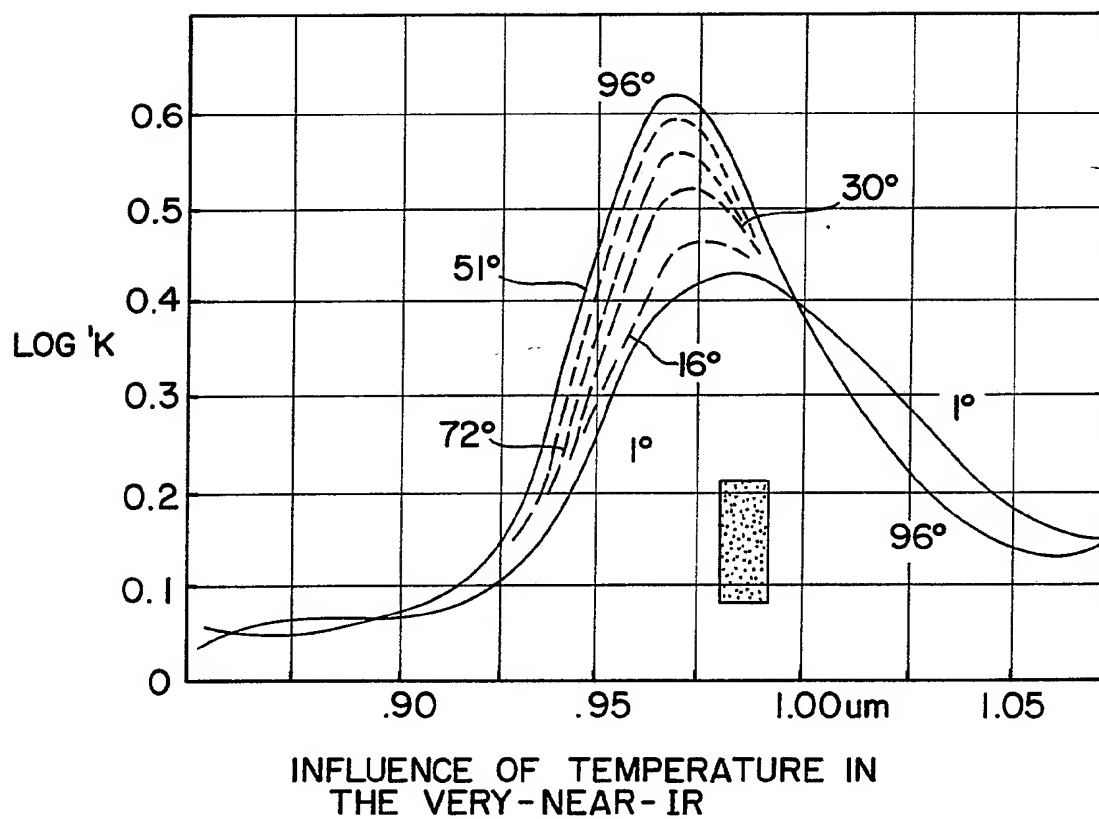
FIG. 30



SUBSTITUTE SHEET

27 / 27

FIG. 31



SUBSTITUTE SHEET

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US91/04616

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC(5): G01N 21/35 US CL.: 250/341,339,343		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ?		
Classification System	Classification Symbols	
US	250/341,339,343; 356/39; 128/633	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	US, A, 4,882,492 (SCHLAGER) 21 November 1989 See entire document.	1,2,6-16,33-36
Y	US, A, 4,883,953 (KOASHI et al.) 28 November 1989 See entire document.	1,2,6-16,33-36
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
07 OCTOBER 1991	<div style="font-size: 1.5em; font-weight: bold;">24 OCT 1991</div>	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
ISA/US	NGUYEN NGOC HO <i>Nguyen Ngoc Ho</i> INTERNATIONAL DIVISION RICHARD HANTIG	

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-248104

(43)Date of publication of application : 03.09.2002

(51)Int.Cl.

A61B 10/00
A61B 5/145

A61B 5/00

A61B 5/0245

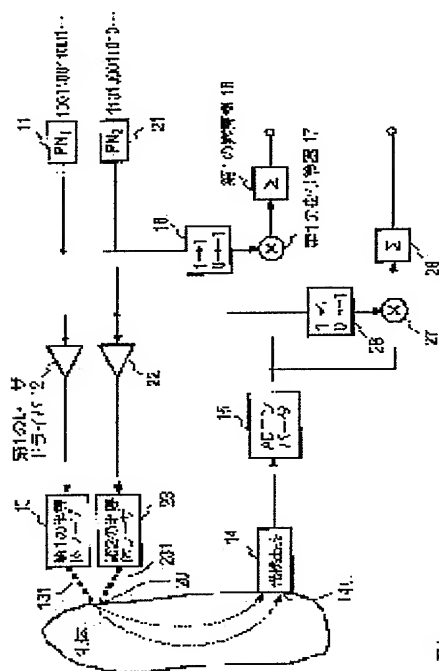
(21)Application number : 2001-050185

(71)Applicant : SPECTRATECH INC

(22)Date of filing : 26.02.2001

(72)Inventor : OHASHI MITSUO
KURISU MOTOHIRO
UEDA KATSUE

(54) BIOLOGICAL INFORMATION MEASUREMENT DEVICE AND MEASUREMENT METHOD IN USE



(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for measuring biological information to be classified from weakly detected signals and a required device thereof.

SOLUTION: The biological information measurement device equipped with pseudo-noise system generators 11, 21, laser drivers 12, 22 for outputting optical intensity amplitudes of spectra to be spread through amplitude-shift keying(ASK) in compliance with the pseudo-noise system, and light emitting sections for two different optical wavelengths consisting of semiconductor lasers 13, 23 to be driven by the output allotment of laser drivers is provided with a photodetector 14 that generates electric detection signals when receiving the light after transmitting a living body and an A/D converter 15 that converts detection signal, where a correlation processor

composed of multipliers 17, 27 that multiply both the A/D conversion detection signals and pseudo noise systems to be inputted before spreading reverse spectra and accumulators 18, 28 that accumulate the output obtained by the multipliers is provided for two different optical wavelengths.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-248104
(P2002-248104A)

(43) 公開日 平成14年9月3日(2002.9.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 B	10/00	A 6 1 B 10/00	E 4 C 0 1 7
	5/00	5/00	C 4 C 0 3 8
	5/0245	5/02	3 1 0 H
	5/145	5/14	3 1 0

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 14 頁)

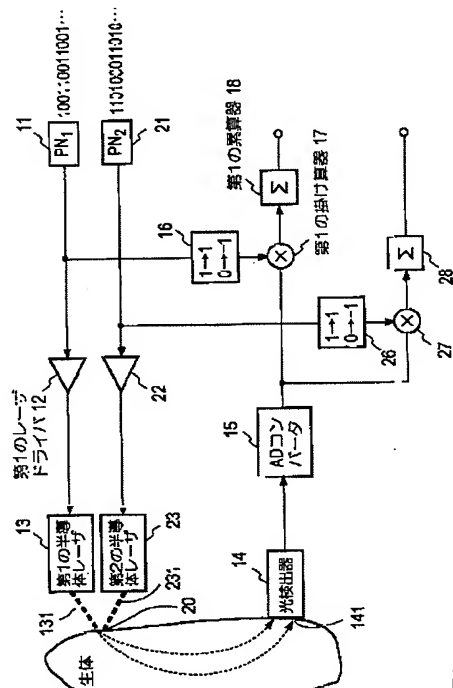
(21) 出願番号	特願2001-50185(P2001-50185)	(71) 出願人	501222910 株式会社スペクトラテック 東京都世田谷区上野毛四丁目22番3号
(22) 出願日	平成13年2月26日(2001.2.26)	(72) 発明者	大橋 三男 東京都世田谷区上野毛4-22-3 CH上野毛101
		(72) 発明者	栗須 基弘 神奈川県茅ヶ崎市今宿911-3 -719
		(72) 発明者	上田 勝江 大阪府茨木市南春日丘1丁目20番B501号
		(74) 代理人	100066153 弁理士 草野 卓 (外1名)
		Fターム(参考)	4C017 AA10 AA12 AC26 BC11 BC16 4C038 KK01 KK10 KL07 KX01

(54) 【発明の名称】 生体情報測定装置およびこれを使用する測定方法

(57) 【要約】

【課題】 微弱な検出信号を分別する生体情報測定方法および装置を提供する。

【解決手段】 擬似雑音系列発生器11、21と、擬似雑音系列によりASKしてスペクトラム拡散した光強度振幅を出力するレーザドライバ12、22と、レーザドライバ出力を割り当てられて駆動される半導体レーザ13、23より成る光出射部を相異なる2光波長について具備し、生体を伝播して到達する光を受光し電気的な検出信号を発生する光検出器14と、検出信号をAD変換するADコンバータ15より成る光検出部を具備し、AD変換検出信号を入力すると共に擬似雑音系列を入力し、両者を掛け算して逆スペクトラム拡散する掛け算器17、27と、掛け算器の出力を累算する累算器18、28より成る相関処理部を2光波長について具備して生体情報を求める生体情報測定装置。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 擬似雑音系列発生器と、擬似雑音系列発生器の発生する擬似雑音系列によりASKしてスペクトラム拡散した光強度振幅を出力するレーザドライバと、スペクトラム拡散したレーザドライバ出力を割り当てられて駆動される半導体レーザとより成る光出射部を相異なる2光波長のそれぞれについて具備し、擬似雑音系列は相異なる2光波長のそれぞれについて各別のものと

し、
生体を伝播して到達する光を受光し電気的な検出信号を発生する光検出器と、検出信号を入力してこれをAD変換するADコンバータとより成る光検出部を具備し、ADコンバータの出力するAD変換検出信号を入力すると共に擬似雑音系列発生器の発生する擬似雑音系列を入力し、両者を1周期以上に亘って掛け算して逆スペクトラム拡散する掛け算器と、掛け算器の出力を累算する累算器とより成る相関処理部を2光波長のそれぞれについて具備し、
両累算結果に基づいて生体情報を求めることを特徴とする生体情報測定装置。

【請求項2】 請求項1に記載される生体情報測定装置において、

更なる光検出部を具備すると共に、更なる相関処理部を2光波長について1組具備し、

先の両相関処理部の累算器の累算結果を入力して両結果の比を求める第1の割り算器を具備し、

更なる両相関処理部の累算器の累算結果を入力して両結果の比を求める第2の割り算器を具備し、

第1の割り算器の求めた比および第2の割り算器の求めた比を入力して両者の比を求める第3の割り算器を具備することを特徴とする生体情報測定装置。

【請求項3】 請求項1に記載される生体情報測定装置において、

擬似雑音系列を高周波の発振器の発生する搬送波により変調するアップミキサを相異なる2光波長のそれぞれについて具備して被変調波によりレーザドライバの出力する光強度振幅をASK変調し、
光検出器により検出した検出信号を高周波の発振器の発生する搬送波により復調するダウンミキサを具備して復調した検出信号をAD変換することを特徴とする生体情報測定装置。

【請求項4】 請求項1に記載される生体情報測定装置において、

擬似雑音系列発生器をホッピングパターン発生器と周波数シンセサイザにより構成して周波数シンセサイザはホッピングパターン発生器の発生する周期乱数に対応して周波数系列の擬似ランダムパターンを相異なる2光波長のそれぞれについて発生し、

光検出器の出力する検出信号を入力すると共に周波数シンセサイザの発生する周波数系列の擬似ランダムパター

ンを入力し、両者を掛け算して復調するダウンコンバータを相異なる2光波長のそれぞれについて具備し、
ダウンコンバータの出力する復調信号をADコンバータに入力することを特徴とする生体情報測定装置。

【請求項5】 請求項3に記載される生体情報測定装置において、

光検出器により検出した検出信号を高周波の発振器の発生する搬送波により復調するダウンミキサを相異なる2光波長のそれぞれについて具備して復調した検出信号をAD変換する構成を複数通り有し、

通倍数を異にする通倍器を複数個具備し、

高周波の発振器出力を通倍器を介してダウンミキサに供給することを特徴とする生体情報測定装置。

【請求項6】 擬似雑音系列発生器と、擬似雑音系列発生器の発生する擬似雑音系列によりASKしてスペクトラム拡散した光強度振幅を出力するレーザドライバと、スペクトラム拡散したレーザドライバ出力を割り当てられて駆動される半導体レーザとより成る光出射部を相異なる2光波長のそれぞれについて具備し、擬似雑音系列は相異なる2光波長のそれぞれについて各別のものと

し、生体を伝播して到達する光を受光し電気的な検出信号を発生する光検出器と、検出信号を入力してこれをAD変換するADコンバータとより成る光検出部を具備し、ADコンバータの出力するAD変換検出信号を入力すると共に擬似雑音系列発生器の発生する擬似雑音系列を入力し、両者を1周期以上に亘って掛け算して逆スペクトラム拡散する掛け算器と、掛け算器の出力を累算する累算器とより成る相関処理部を2光波長のそれぞれについて具備し、両累算結果に基づいて生体情報を求める生体情報測定装置について、

相異なる2光波長について具備される半導体レーザを生体に対して2次元的にマトリクス状に配列してコンタクトすると共に、光検出器を生体に対して同様に2次元的にマトリクス状に配列してコンタクトすることを特徴とする生体情報測定方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、生体情報測定装置およびこれを使用する測定方法に関し、特に、生体の密度、水分、血中酸素濃度、グルコース濃度、血糖値、脈拍、その他の様々な生体の代謝に対応する生体内の光伝播が伝播する光の波長により異なる変化をする性質に着目して生体内部の情報を得る生体情報測定装置およびこれを使用する測定方法に関する。

【0002】

【従来の技術】物質或いは材料を光線或いはX線により照射して内部状態を測定することは一般的に行なわれている。生体についても、これをX線により照射して生体内部状態を測定し、或いは生体活動を測定することも実施されている。この種の測定を生体について実施する場合

合、測定は無侵襲であることが特に重要である。ここで、生体を赤外光により照射して生体内部状態を測定する従来例を図11を参照して説明する。変調器1-2、半導体レーザ1-1、光ファイバ1-3および光ファイバ1-6、光検出器1-7、多チャネルロックインアンプ1-8を主構成要素とする生体情報測定装置により変調された赤外光を生体内部、一例として頭骸骨内側の脳の表層を透過させて得られた測定結果である生体情報を記憶装置1-13に蓄積し、蓄積された生体情報を演算装置1-12において演算処理して生体情報の変化を測定し、この変化に基づいて生体内部状態を測定する。なお、以上の半導体レーザ1-1には、一例として、波長780nm光の半導体レーザが8個具備され、波長830nm光の半導体レーザも8個具備され、これらの個数の半導体レーザに対応して16個の光検出器1-7が具備されている。

【0003】以上の生体情報測定装置は、光ファイバ1-3の先端に接続される波長780nm光の入射プローベと波長830nm光の入射プローベを1対として合計8対の入射プローベを生体の頭部の8箇所に応用し、半導体レーザ1-1から射出した相異なる波長の赤外の被変調光を入射プローベを介して頭骸骨を透過して脳表層に入射している。赤外光は頭蓋骨および生体を比較的に良好に透過するので、生体内を乱反射しながら伝播して再び頭部に到達し、これを生体の頭部に適用されている合計8対の受光プローベによりそれぞれの波長の反射光として受光することができる。特に、ヘモグロビンの遠赤外光における光吸収は酸素飽和度により大きく変化する。これに着目して、脳の表層における脳の作用、人間の顔色が悪いという様な情報を光学的に検出、測定することができる。

【0004】光ファイバ1-6の先端の受光プローベが受光した反射光は多チャネルロックインアンプ1-8に入力される。ところで、生体へ光を入射して生体透過した出力信号を測定する場合、得られる信号は大変に微小なものであり、通常、この微小信号は光検出器に混入している外部雑音に埋没し、或いは光学的擾乱に曝されているのでその測定は一般に困難である。しかし、ロックインアンプ1-8は変調信号に対して選択性の高いフィルタ回路を構成しており、このフィルタ回路を具備することにより先の光周波数および入射プローベ位置に対応する反射光強度を分離して測定することができる。(詳細は、特開2000-172407号公報、株式会社日立メディコ メディックスREPORT MEDIX VOL.29 参照)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかし、最近、蛍光灯照明器具の如くインバータにより駆動される照明器具が普及し、これが高調波成分を含めて数10kHz以上に亘る広スペクトルの外光を発生している場合があり、

これら外光の影響を除いて低雑音で微小信号を測定することは実際の医療現場においては困難な状態にある。そして、生体の表面状態は個々に大きく異なることから、光源を生体に密着させることの再現性に乏しく、これに起因して絶対的な透過度を求めることは難しく、これが測定精度を制限する要因になっている。そして、以上の生体情報測定装置の従来例において、半導体レーザ1-1および光検出器1-7のセットの対の数を増加して2次元的に多数箇所について同時に生体情報測定を実施する場合、半導体レーザ1-1および光検出器1-7の各セットに対応して、変調器1-2、半導体レーザ1-1、光検出器1-7、ロックインアンプ1-8を準備する必要がある。これにより、生体情報測定装置全体が大型化、複雑化する。また、生体内の線形性により高調波が発生する様な場合、ロックインアンプを使用することによって生体内部状態の測定自体が原理的に困難になる。

【0006】この発明は、光源である半導体レーザを同時に複数個動作させて生体に複数の光を同時に入射すが、生体内を反射透過した反射光を受光する光検出器は1個であり、1個の光検出器が受光する複数の光に対応する半導体レーザ毎に格別に分離して測定すると共に如何なる外光がこの光検出器に混入してもこれが検出信号に影響を与えない上述の問題を解消した生体情報測定装置およびこれを使用する測定方法を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】請求項1：擬似雑音系列発生器11、21と、擬似雑音系列発生器の発生する擬似雑音系列によりASKしてスペクトラム拡散した光強度振幅を出力するレーザドライバ12、22と、スペクトラム拡散したレーザドライバ出力を割り当てられて駆動される半導体レーザ13、23とより成る光射出部を相異なる2光波長のそれぞれについて具備し、擬似雑音系列は相異なる2光波長のそれぞれについて各別のものとし、生体を伝播して到達する光を受光し電気的な検出信号を発生する光検出器14と、検出信号を入力してこれをAD変換するADコンバータ15とより成る光検出部を具備し、ADコンバータ15の出力するAD変換検出信号を入力すると共に擬似雑音系列発生器11、21の発生する擬似雑音系列を入力し、両者を1周期以上に亘って掛け算して逆スペクトラム拡散する掛け算器17、27と、掛け算器の出力を累算する累算器18、28とより成る相関処理部を2光波長のそれぞれについて具備し、両累算結果に基づいて生体情報を求める生体情報測定装置を構成した。

【0008】そして、請求項2：請求項1に記載される生体情報測定装置において、更なる光検出部24を具備すると共に、更なる相関処理部を2光波長について1組具備し、先の相関処理部の累算器の累算結果を入力し、

て両結果の比を求める第1の割り算器29を具備し、更なる両相関処理部の累算器の累算結果を入力して両結果の比を求める第2の割り算器39を具備し、第1の割り算器29の求めた比および第2の割り算器39の求めた比を入力し両者の比を求める第3の割り算器50を具備する生体情報測定装置を構成した。

【0009】また、請求項3：請求項1に記載される生体情報測定装置において、擬似雑音系列を高周波の発振器60の発生する搬送波により変調するアップミキサ61、62を相異なる2光波長について具備して被変調波によりレーザドライバ12、22の出力する光強度振幅をASK変調し、光検出器14により検出した検出信号を高周波の発振器60の発生する搬送波により復調するダウンミキサ63を具備して復調した検出信号をAD変換する生体情報測定装置を構成した。更に、請求項4：請求項1に記載される生体情報測定装置において、擬似雑音系列発生器をホッピングパターン発生器71、81と周波数シンセサイザ72、82により構成して周波数シンセサイザ72、82はホッピングパターン発生器71、81の発生する周期乱数に対応して周波数系列の擬似ランダムパターンを相異なる2光波長のそれぞれについて発生し、光検出器14の出力する検出信号を入力すると共に周波数シンセサイザ72、82の発生する周波数系列の擬似ランダムパターンを入力し、両者を掛け算して復調するダウンコンバータ92、93を相異なる2光波長のそれぞれについて具備し、ダウンコンバータ92、93の出力する復調信号をADコンバータ15に入力する生体情報測定装置を構成した。

【0010】ここで、請求項5：請求項3に記載される生体情報測定装置において、光検出器14により検出した検出信号を高周波の発振器の発生する搬送波により復調するダウンミキサ65、65'を相異なる2光波長のそれぞれについて具備して復調した検出信号をAD変換する構成を複数通り有し、通倍数2、3を異にする通倍器64、64'を複数個具備し、高周波の発振器出力を通倍器64、64'を介してダウンミキサ65、65'

に供給する生体情報測定装置を構成した。そして、請求項6：擬似雑音系列発生器と、擬似雑音系列発生器の発生する擬似雑音系列によりASKしてスペクトラム拡散した光強度振幅を出力するレーザドライバと、スペクトラム拡散したレーザドライバ出力を割り当てられて駆動される半導体レーザとより成る光出射部を相異なる2光波長のそれぞれについて具備し、擬似雑音系列は相異なる2光波長のそれぞれについて各別のものとし、生体を伝播して到達する光を受光し電気的な検出信号を発生する光検出器と、検出信号を入力してこれをAD変換するADコンバータより成る光検出部を具備し、ADコンバータの出力するAD変換検出信号を入力すると共に擬似雑音系列発生器の発生する擬似雑音系列を入力し、両者を1周期以上に亘って掛け算して逆スペクトラム拡散する掛け算器と、掛け算器の出力を累算する累算器とより成る相関処理部を2光波長のそれぞれについて具備し、両累算結果に基づいて生体情報を求める生体情報測定装置について、相異なる2光波長について具備される半導体レーザ13、23を生体に対して2次元的にマトリクス状に配列してコンタクトすると共に、光検出器14を生体に対して同様に2次元的にマトリクス状に配列してコンタクトする生体情報測定方法を構成した。

【0011】

【発明の実施の形態】この発明は、雑音に埋没する微弱な信号を選択増幅するロックインアンプの如きアナログ回路を採用することに代えて、擬似雑音符号として擬似ランダム系列の信号を使用してこれを出射光に含め、これとデジタル信号処理を施した検出信号との間の相関を求めて検出信号を取り出し、光の波長により異なる生体の代謝に対応する生体内の光伝播を検出して生体内部の情報を得る生体情報測定装置である。

【0012】擬似ランダム系列の代表例としては、アダマール行列から得られるアダマール系列と呼ばれるものがある。アダマール系列は、下記のアダマール行列

【0013】

【数1】

$$H1 = [1]$$

$$H2 = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{bmatrix}$$

$$Hn = \begin{bmatrix} Hn/2 & Hn/2 \\ Hn/2 & -Hn/2 \end{bmatrix}$$

の各行或いは各列を取り出して得られる系列である。

例えば、H4 から以下の4通りの系列が得られる。

$$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 \end{bmatrix}$$

この系列はいくらでも大きな系列とすることができる。全て組み合わせの積和はゼロとなっているが、1と-1の個数が等しくない系列、周波数成分が狭いと思われるものは排除して選択することができる。これは系列の周期を大きくしていった場合も同様である。他の擬似ランダム系列としてM系列を使用することができる。M系列は多段のシフトレジスタの中間から帰還した信号と最終段の出力の排他的論理和を入力に接続して得られる2値系列の集合である。そして、この生成のクロック周波数をチップレートと呼び、最小パルス時間をチップ時間と呼ぶ。この様にして得られる系列には、スペクトルが広くランダム性を有する特徴があるが、異なる列は互いに直交する性質があり、自己以外には相関がゼロ、即ち、積和演算を行えば常にゼロとなる。この種の系列にはアダマール行列から得られるアダマール系列、M系列の他にゴールド系列がある。この発明においてはこの種の擬似ランダム系列を擬似雑音系列として使用する。長いビット列とすることにより、それだけ相関を求める際の積和量を長く取ることができ、より雑音の影響を小さくすることができる。

【0014】相関を取るには、擬似雑音系列の1を+1とすると共に0を-1とし、時系列的に検出される電気的な検出信号と擬似雑音系列との間の積を取り、擬似雑音系列の1周期に亘って和を取る。直交した擬似雑音系列の相互相関もゼロになるので、測定しようとする光源から出射する信号を良好に分離して求めることができる。また、擬似雑音系列の内でも1と0の符号の数が等しいものを使用すれば、白色の雑音が存在した場合でもその平均値は積和の過程でゼロとなる。この積和演算は1周期以上に亘って長く取れば、それだけ平均化を進めることができる。

【0015】以上の相関量を求めるに際して、高周波を

重畳すれば雑音をより一層低減させることができる。これは光検出器の1/f雑音から逃れることと、レーザー光源の戻り光によるパワー変動を抑制することに貢献する。高周波を重畳する手順は、擬似雑音系列をチップレートの周波数以下の周波数を通過する低域フィルタを介することにより不要な高周波帯域を除去した後、直接或いはこの周波数帯域と重ならない周波数を搬送波として乗算し、光源に入力する。上述の通り、この時に光源の波長或いはその設置位置について相異なる擬似雑音系列を使用する。1個の光検出器から得られる電気的な検出信号に対して必要な帯域を通過するフィルタを介して復調した信号と対応する擬似雑音系列との間の積和演算、相関を取るこの相関量はその光源の出射光の伝播成分の大きさに対応している。また、直交する擬似雑音系列を使用しているので光源毎にそれぞれの相関量が独立に求められる。以上の信号処理においては、伝播媒質から発生する雑音の影響は積和演算により平均化されるので極めて小さくなる。異なる擬似雑音系列を使用することにより複数の光源から出射した光を検出器で誤って検出する恐れはない。この擬似雑音系列はビット長を長くすれば数多く形成することができる。そして、このビット長を長くすることによりS/N比を容易に高めることができる。

【0016】光源と生体の間のコンタクトが再現性に乏しく、生体の透過光量が変動する場合は、光検出器を複数個使用し、光源から距離を変えて両光検出器を設置する構成とする。これにより、光源から生体に対して入射する光量が変化しても、異なった距離に設置された光検出器から得られる検出光量の比率を求めることにより光量が変化したこと起因する両測定結果の変動は相殺されるに到り、入射する光量の変化の影響は蒙わらない。或る搬送波周波数を乗じて擬似雑音系列を変調して光を

出射した場合、生体内の伝播媒質の一部に非線形性があれば、伝播信号成分内に整数倍の高調波の搬送波周波数とする信号が得られる。ここで、高調波搬送波周波数で復調したものと入力疑似雑音系列との間の相関を取ることにより生体内の非線型情報を得ることができる。

【0017】

【実施例】この発明の実施例を図1を参照して説明する。11は第1の疑似雑音系列発生器、21は第2の疑似雑音系列発生器である。第1の疑似雑音系列発生器11と第2の疑似雑音系列発生器21は、雑音系列発生器自体の構成は同一であり、使用に際してこれらを格別制御して相異なる疑似雑音系列を発生せしめる。疑似雑音系列として、例えば、32ビットのアダマール行列より得られる下記の2パターンを発生せしめる。

【0018】第1の疑似雑音系列：011010011
00101101001011001101001

第2の疑似雑音系列：001111001100001
11100001100111100

12は第1のレーザドライバ、22は第2のレーザドライバである。これらレーザドライバ自体の構成も同一である。13は780nmの光を発光する第1の半導体レーザ、23は830nmの光を発光する第2の半導体レーザであり、共に5mWの光を出射する。

【0019】ここで、第1のレーザドライバ12に第1の疑似雑音系列発生器11の発生する第1の疑似雑音系列を供給して第1のレーザドライバ12の出力する光強度振幅を第1の疑似雑音系列によりASKしてスペクトラム拡散し、スペクトラム拡散したドライバ出力を第1の半導体レーザ13に割り当てて駆動する。同様に、第2のレーザドライバ22に第2の疑似雑音系列発生器21の発生する第2の疑似雑音系列を供給して第2のレーザドライバ22の出力する光強度振幅を第2の疑似雑音系列によりASKし、これを第2の半導体レーザ23に割り当てて駆動する。

【0020】14は1個のフォトダイオードより成る光検出器である。第1の半導体レーザ13および第2の半導体レーザ23から出射した相異なる波長の赤外の被変調光は、それぞれの入射プローブ131および入射プローブ231を介して頭骸骨を透過して脳表層に入射し、脳表層を乱反射しながら伝播して再び頭部に反射光として到達し、光検出器14によりその受光プローブ141を介して反射信号光として受光し、電気的な検出信号を発生する。15はADコンバータであり、光検出器14の発生した両波長光の検出信号をデジタル信号に変換する。

【0021】16は第1の符号変換器、17は第1の掛け算器である。第1の掛け算器17の一方の入力端にはADコンバータ15を介してデジタル信号に変換された第1の半導体レーザ13の出射した光出力に対応する検出信号が入力されると共に他方の入力端には第1の符

号変換器16を介して変換された第1の疑似雑音系列が入力される。第1の掛け算器17においては、時系列的に検出信号と第1の疑似雑音系列との間の積を取る。第1の掛け算器17の掛け算した結果の出力は第1の累算器18に入力され、ここにおいて拡散された1周期に亘って加算され、結局、第1の疑似雑音系列に対応した検出信号のみが出力されるに到る。26は第2の符号変換器、27は第2の掛け算器である。第2の掛け算器27の一方の入力端にはADコンバータ15を介してデジタル信号に変換された第2の半導体レーザ23の出射した光出力に対応する検出信号が入力されると共に他方の入力端には第2の符号変換器26を介して変換された第2の疑似雑音系列が入力される。第2の掛け算器27においても、時系列的に検出信号と第2の疑似雑音系列との間の積を取る。第2の掛け算器27の掛け算した結果の出力は第2の累算器28に入力され、ここにおいて拡散された1周期に亘って和算され、第2の疑似雑音系列に対応した検出信号のみが出力されるに到る。後で詳しく説明されるが、直交した疑似雑音系列の相互相関もゼロになるので、測定しようとする半導体レーザ光源から出射する信号を分離して求めることができる。

【0022】以上の生体情報測定装置の動作を生体中の血中酸素濃度と脈拍を測定する仕方為例として更に説明する。第1の半導体レーザ13および第2の半導体レーザ23より成る2個の半導体レーザは、対応する第1のレーザドライバ12および第2のレーザドライバ22によりパワー制御されて生体を照射する。これに際して、これら半導体レーザと生体との間の間隔が短ければそのまま光を照射するが、これらの間隔が長い場合は半導体レーザの出射する光を光ファイバを介して生体に照射する。後で更に具体的に説明されるが、伝播係数は光検出器14により検出された検出信号はADコンバータ15においてサンプル抽出され、掛け算器17、27において符号変換器16、26を介して供給される疑似雑音系列の間の相関の有無により求められる。ここで、サンプリング周波数をチップレートより高くすることにより精度を高くすることができる。

【0023】次に、相関を取る方法について説明する。フォトダイオードより成る光検出器14の発生する電気的な検出信号をADコンバータ15でAD変換し、デジタル化された検出信号値に対して、疑似雑音系列が1であれば+1を、0であれば-1を掛ける。この積を疑似ランダム系列の1周期に亘って累積した和をもって相関量とする。この積和は1周期以上、或はそれ以上の周期に亘って実行する。疑似雑音系列は1と0の符号の数が等しく、DC的な外光が入力に混入したり、白色の雑音が存在しても、その平均値は積和の過程でゼロとなる。また、直交した疑似雑音系列の間の相互相関もゼロになるので、測定しようとする2個の光源から出射され

る信号を分離して求めることができる。元の信号以外の情報は累積されない。

【0024】ここで、

- ・入力光のパワー： P_1 （波長780nm）、 P_2 （波長830nm）
- ・酸素化ヘモグロビンの吸収係数： $E_{1\text{ox}}$ （波長780nm）、 $E_{2\text{ox}}$ （波長830nm）
- ・脱酸素化ヘモグロビンの吸収係数： $E_{1\text{dx}}$ （波長780nm）、 $E_{2\text{dx}}$ （波長830nm）
- ・ヘモグロビン以外の吸収係数： n_1 （波長780nm）、 n_2 （波長830nm）
- ・生体中の酸素化ヘモグロビンの濃度： C_{ox}
- ・脱酸素化ヘモグロビン濃度： C_{dx}
- ・得られたそれぞれの相関量： T_1 、（波長780nm）、 T_2 （波長830nm）
- ・生体中の伝播距離： d
- ・伝播係数： x_1 （波長780nm）、 x_2 （波長830nm）

とする。

【0025】光源と生体のコンタクトが理想的であれば、伝播係数 x_1 、 x_2 は以下の通りになる。

$$x_1 = -1 \log (T_1 / P_1) / d$$

$$x_2 = -1 \log (T_2 / P_2) / d$$

ここで、

$$-1 \log (T_1 / P_1) = (E_{1\text{ox}} \cdot C_{\text{ox}} + E_{1\text{dx}} \cdot C_{\text{dx}} + n_1) d$$

$$-1 \log (T_2 / P_2) = (E_{2\text{ox}} \cdot C_{\text{ox}} + E_{2\text{dx}} \cdot C_{\text{dx}} + n_2) d$$

であり、 C_{ox} 、 C_{dx} について解けば、

$$C_{\text{ox}} = [(x_1 - n_1) E_{2\text{dx}} - (x_2 - n_2) E_{1\text{dx}}] / A$$

$$C_{\text{dx}} = [(x_2 - n_2) E_{1\text{ox}} - (x_1 - n_1) E_{2\text{ox}}] / A$$

$$A = E_{1\text{ox}} \cdot E_{2\text{dx}} - E_{1\text{dx}} \cdot E_{2\text{ox}}$$

となる。酸素飽和度 O_{sat} を $C_{\text{ox}} / (C_{\text{ox}} + C_{\text{dx}})$ で定義すれば、

$$O_{\text{sat}}(x_1, x_2) = [(x_1 - n_1) \cdot E_{2\text{dx}} - (x_2 - n_2) \cdot E_{1\text{dx}}] / [(x_1 - n_1) E_{2\text{dx}} - (x_2 - n_2) E_{1\text{dx}} + (x_2 - n_2) E_{1\text{ox}} - (x_1 - n_1) E_{2\text{ox}}]$$

となる。

【0026】生体中の距離 d は実測できないが、他のパラメータは生体固有のものであるので、予め酸素飽和度 O_{sat} と較正を行っておけば、相関量から酸素飽和度 O_{sat} を求めることができる。図2は光源出力5mWの場合の両波長の相関量の比と血中酸素濃度の間の校正チャートである。この校正チャートを使用して血中酸素濃度を同定することができる。例えば、830nm光と780nm光の相関量が或る時間で0.1および0.05であったとすれば、その比である「780nm光相関量/830nm光相関量」は50(0.05/0.1)であり、図2のグラフを参照して、この場合の血中酸素濃度は

80%であると測定される。また、図3を参照するに、生体と入射プローブおよび受光プローブとの間のコンタクトが良好であると共に半導体レーザーの出力が安定していれば、それぞれの波長の光の相関量はその比を保ったまま、血流量の大きさに反比例して脈動する。この周期に着目して脈拍数を測定することができる。

【0027】図4を参照して第2の実施例を説明する。図4において、図1における部材と共通する部材には共通する参照符号を付与している。この第2の実施例は、第1の実施例において、第1の半導体レーザー13および第2の半導体レーザー23の組から出射した被変調光を入射プローブ131および入射プローブ231を介して入射する光入射領域20からみて光検出器14より遠いところに第2の光検出器24を配置した生体情報測定装置に相当する。35は第2の光検出器24の検出信号を入力してこれをAD変換する第2のADコンバータである。47は第2のADコンバータ35の出力するAD変換検出信号を入力すると共に擬似雑音系列発生器21の発生する擬似雑音系列を入力し、両者を1周期以上に亘って掛け算して逆スペクトラム拡散する第4の掛け算器である。第4の掛け算器47の掛け算した結果の出力は第4の累算器48に入力され、ここにおいて拡散された1周期に亘って加算される。37は第2のADコンバータ35の出力するAD変換検出信号を入力すると共に擬似雑音系列発生器11の発生する擬似雑音系列を入力し、両者を1周期以上に亘って掛け算して逆スペクトラム拡散する第3の掛け算器である。第3の掛け算器37の掛け算した結果の出力は第3の累算器38に入力され、ここにおいて拡散された1周期に亘って加算される。29は第1の累算器18の累算結果と第2の累算器28の累算結果を入力して両結果の比を求める第1の割り算器である。39は第3の累算器38の累算結果と第4の累算器48の累算結果を入力して両結果の比を求める第2の割り算器である。50は第1の割り算器29の割り算結果と第2の割り算器39の割り算結果の比を求める第3の割り算器である。

【0028】以下、第2の実施例を、第1の半導体レーザー13および第2の半導体レーザー23から出射される両波長光の生体内における伝播係数の差異に基づいて生体情報の代表的なものである生体中の血中酸素濃度と脈拍を求める場合について説明する。上述した通り、生体情報測定装置の入射プローブおよび受光プローブと生体との間のコンタクトは不安定になりがちであり、半導体レーザーの出力の安定性も完全ではない。これらに起因して伝播係数、即ち、光検出器により検出される電気的な検出信号に基づいて得られる相関量の大きさが変動することになる。この測定毎の測定結果の変動は予め較正を取ってにおいても補償することはできない。これに対して、複数の光検出器を生体に位置決めコンタクトして両波長光それぞれについて複数の検出信号を求め、これら

基づいて得られる両波長光による伝播係数の比を取れば、コンタクトの状態、半導体レーザの出力の安定性とは無関係に測定結果は一定の値に近づく。これは複数の光検出器の間に伝播している波長の異なる光の伝達係数を複数の光検出器の間の比のみで求めることになるからである。

【0029】図4を参照するに、光検出器14から得られる両波長成分の伝播係数の比である第1の伝播係数比を求め、更に、光入射領域20からみて光検出器14より遠いところに設置される第2の光検出器24から得られる両波長成分の伝播係数の比である第2の伝播係数比を求める。この第1の伝播係数比と第2の伝播係数比は生体中の波長による伝播係数が異なれば異なった値となる。第1の伝播係数と第2の伝播係数の比を取ることに

$$\begin{aligned} O_{\text{sat}}(y_1, y_2) &= [y_1 E_{2dx} - y_2 E_{1dx}] / [y_1 E_{2dx} - y_2 E_{1dx} + \\ &\quad y_2 E_{1ox} - y_1 E_{2ox}] \\ &= [E_{2dx} - (y_2/y_1) E_{1dx}] / [E_{2dx} - E_{2ox} - \\ &\quad (y_2/y_1) (E_{1dx} + E_{2ox})] \end{aligned}$$

この式から、2つの波長の異なる光源の比を求めれば、血中酸素飽和度を光源の生体へのコンタクトの良否に無関係に測定することができることになる。この第2の実施例の場合も、血流が増加すればフォトダイオード間の伝達係数が小さくなることで脈動を検出することができる。この場合、光源や光検出器と生体とのコンタクトによる変動の影響を受けにくくすることができる。

【0031】図5を参照して第3の実施例を説明する。第3の実施例は、生体中の血中酸素濃度の2次元的な分布を示す光トポグラフを作成する生体情報測定装置の実施例である。図5において、○により示される領域は図1の光入射領域20に対応し、半導体レーザ13の先端に接続される入射プローブ131と半導体レーザ23の先端に接続される入射プローブ231とを1対として生体にコンタクトするL領域である。□により示される領域は図1の光検出器14の受光プローブ141が生体にコンタクトするD領域である。L領域およびD領域は図示される如く2次元的にマトリクス状に配列コンタクトされる。2次元的に配列されるL領域にコンタクトする全半導体レーザには、全てについて相異なる128ビットの擬似雑音系列を割り当て、擬似雑音系列を割り当てられた出射光は同様に2次元的に配列されるD領域の内の特に当該L領域に隣接するD領域の光検出器により検出する。伝播係数は先の実施例1と同様に相関値から求めることができる。そして、第3の実施例においても、これに第2の実施例の手法を適用して生体情報測定装置の入射プローブと生体との間のコンタクトの不安定性、および半導体レーザの出力の安定性の影響を受け難くすることができる。

【0032】図6を参照して第4の実施例を説明する。第1のアップミキサ61において、チップレート100 KHz、32ビットの擬似雑音系列を1 MHz 発振器6

より、半導体レーザの出力の安定性とは無関係に精度を損なわずに測定をすることができる。即ち、生体情報測定装置の入射プローブと生体との間のコンタクト係数を R_0 とすれば、先の伝播係数： x_1 、 x_2 の説明において、伝播係数を y_1 、 y_2 とした時、

$$y_1 = -1 \log(R_0 T_1 / P_1) / d$$

$$y_2 = -1 \log(R_0 T_2 / P_2) / d$$

ここで、両伝播係数を y_1 、 y_2 の比をとるに際して、これら両者が対数により表現されているところから、比をとる代わりにこれら対数の差を取ることににより R_0 が消去できることに対応する。また、酸素飽和度は n_1 、 n_2 が小さく、これを無視すれば以下の如くなる。

【0030】

0の発生する1 MHzの搬送波周波数により変調し、この被変調波により第1のレーザドライバ12の出力する光強度振幅をASK変調し、スペクトラム拡散する。これにより5 mW出力の780 nm光の第1の半導体レーザ13を駆動して生体に照射する。830 nm光の第2の半導体レーザ23についても同様に駆動して生体に照射する。生体上に設置された1個のシリコン或はゲルマニウムのフォトダイオードより成る光検出器14により検出した検出信号を低雑音増幅器91で増幅した後、ダウンミキサ63において帯域200 KHz、中心周波数1 MHzの帯域フィルタBPFを通過せしめてから先の搬送波周波数で逆拡散復調する。以降、図1の第1の実施例と同様に信号処理する。

【0033】この第4の実施例においては、第1のミキサ61の入力端に低域フィルタLPFを有して擬似雑音系列の高周波数帯域が搬送波周波数に混入しない様にしている。復調された受信信号に対する積和演算は先の実施例と同様に実行される。ここで、光源である半導体レーザは1 MHzの高い周波数で変調された被変調信号により駆動されるので、測定中に蛍光灯その他の擾乱のもととなる器具の発生する光雑音が出射光に与える悪影響が低減されることとなり、得られる相関値の精度をより一層向上することができる。

【0034】図7を参照するに、図7(a)は擬似雑音系列発生器PNの出力を示す図、図7(b)は擬似雑音系列発生器PNの出力の周波数スペクトルを示す図、図7(c)は低域フィルタの通過出力を示す図、図7(d)は低域フィルタの周波数スペクトルを示す図、図7(e)はアップミキサの周波数スペクトルを示す図、図7(f)は帯域フィルタの周波数スペクトルを示す図、図7(g)はセンサ出力の周波数スペクトルを示す図、図7(h)はダウンミキサの周波数スペクトルを示す図。

す図、図7(i)は低域フィルタの周波数スペクトルを示す図である。

【0035】図8を参照するに、これはADコンバータ、符号変換器、掛け算器および累算器による積和演算を説明する図である。図9を参照して第5の実施例を説明する。第5の実施例においては、擬似ランダム系列を周波数ホッピングで生成して伝播係数を求める。即ち、第5の実施例は第4の実施例で説明した高周波変調の仕方を拡張し、擬似雑音系列を異なる周波数パターンで表わす。周波数ホッピングは、発振周波数を互いに異なる周波数発振器を多数個準備し、先の実施例における擬似雑音系列に対応する周波数系列の擬似ランダムパターンを発生する。図9において、第1のホッピングパターン発生器71は4個のシフトレジスタを使用して発生するM系列の各レジスタを4ビットの数値として読み、以下の通りの最大値15、最小値1の周期乱数を発生することができる。

【0036】15、7、11、5、10、13、6、3、9、4、2、1、8、12、14このことから周波数シンセサイザ72を介して15種類の周波数系列に変換される。同様に、周波数シンセサイザ82を介して15種類の周波数系列に変換される。ここにおいて、2通りの光波長に対して初期値 a_1 、 a_2 、 a_3 、 a_4 と初期値 b_1 、 b_2 、 b_3 、 b_4 を異ならせることにより、異なる系列として使用する例を挙げている。周期の位相が変わるだけであるが、同じ周波数を同時に選択しないので重なったものを検出する恐れはない。別に、段数、帰還の位置を変えたものを準備しておくことができる。この場合、光検出器で検出した信号について周波数スペクトルの各周波数成分の電力を検出する。即ち、フーリエ変換して周波数成分の時間的パターンを測定する。この各周波数成分の電力値と対応する擬似ランダムパターンとの間の相関量が半導体レーザから光検出器に到る生体中の伝達係数になる。各波長の半導体レーザに異なるM系列を割り当て、それぞれの相関を求めれば、第1の実施例と同様の手順で波長の違いによる伝播係数の比を求めることができる。この伝播係数はヘモグロビンの酸素飽和度と対応させることにより、生体の血中酸素濃度を得ることができる。第5の実施例は第3の実施例における2次元的な光トポグラフを得るに使用することができる。

【0037】図10を参照して第6の実施例を説明する。図6の第4の実施例を説明する。において、一般に、生体の如何なる伝播媒質においても伝播光強度を大きくすると、当該伝播光の周波数の整数倍の波が発生する。これは伝播媒質の非線形性に起因する非線形効果を示すものであり、整数倍の波の大きさは伝播媒質の性質により異なる。第6の実施例は、2系統の32ビットの擬似雑音系列を1MHz発振器60の発生する1MHzの搬送波周波数により振幅変調スペクトラム拡散し、これを780nmの第1の半導体レーザ13および83

0nmの第2の半導体レーザ23に入力し、光検出器14で検出した検出信号を先の搬送波周波数の整数倍の周波数である2MHzと3MHzでダウンミキサ65、65'においてダウンコンバートとし、擬似雑音系列の周波数帯域幅の低域フィルタを通過して得られる検出信号について、擬似雑音系列との間の相関をとる。これにより生体内の2次元および3次元の伝播係数を得ることができる。この非線形成分の係数を生体の特徴的な係数成分として予め測定しておくことにより、生体に関する新たな情報を獲得することができる。

【0038】

【発明の効果】以上の通りであって、この発明によれば、波長、位置を変えて生体にコンタクトされた光源にそれぞれ異なる擬似雑音系列を割り当てて光を出射せしめ、1個の光検出器で一括して検出した電気的検出信号に対して先に割り当てた擬似雑音系列を掛け算して相関を取り、相関量から生体の伝播係数を得るもの。擬似雑音系列は直交性があり、他の光源、周囲雑音による影響を受け難い。これにより微弱な検出信号をも感度良く検出することができる。アダマール行列その他の適切な行列に基づいて得られる擬似雑音系列を用いる場合、1と0のパルス数が等しくなり、積和演算の際に測定時のバックグラウンド雑音成分は相殺されてゼロになる。従って、S/N比を極めて大きくすることができる。同一構成の生体情報測定装置の複数組を2次元的に配列して測定する場合においても、相異なる擬似雑音系列を出射光に付与しておくことにより周囲雑音による影響を受けずに検出信号を得ることができる。また、光の変調波が伝播する媒質の非線形性、ドップラー効果を測定する場合、信号成分は更に微弱となるが、この場合も周囲雑音による影響を受けずに測定を実施することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】第1の実施例を説明する図。

【図2】酸素飽和度と相関量の関係を示す図。

【図3】脈拍数と相関量の関係を説明するに使用される図。

【図4】第2の実施例を説明する図。

【図5】第3の実施例を説明する図。

【図6】第4の実施例を説明する図。

【図7】各部の波形および周波数スペクトルを示す図。

【図8】積和演算を説明する図。

【図9】第5の実施例を説明する図。

【図10】第6の実施例を説明する図。

【図11】従来例を説明する図。

【符号の説明】

- 11 第1の擬似雑音系列発生器
- 12 第1のレーザドライバ
- 13 第1の半導体レーザ
- 14 光検出器
- 15 ADコンバータ

- 17 第1の掛け算器
 18 第1の累算器
 21 第2の擬似雑音系列発生器
 22 第2のレーザドライバ
 23 第2の半導体レーザ
 27 第2の掛け算器
 28 第2の累算器

【図1】

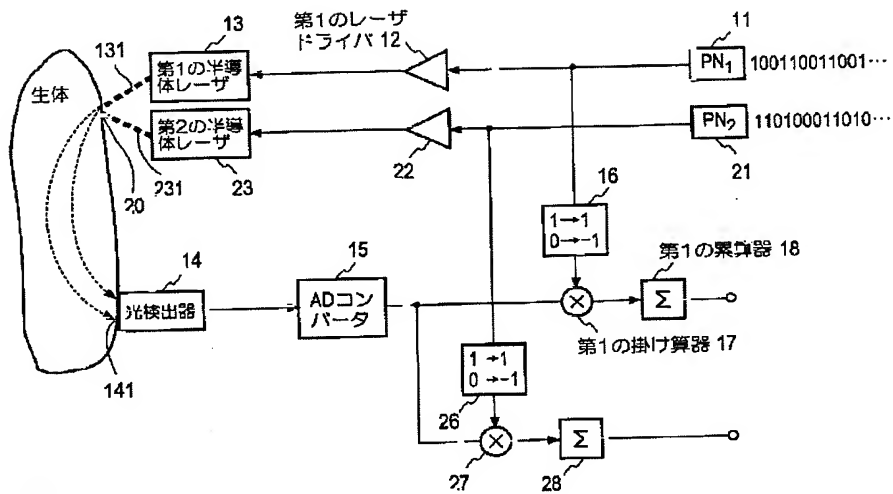


図1

【図2】

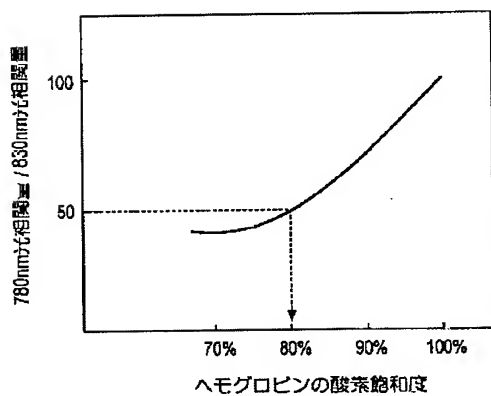


図2

【図3】

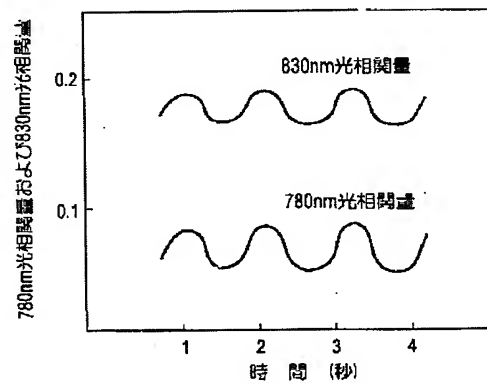


図3

【図4】

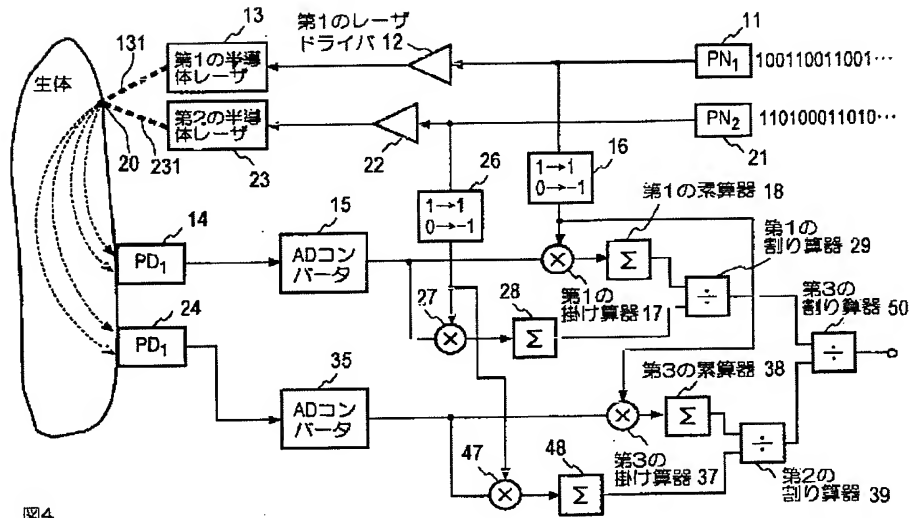


図4

【図5】

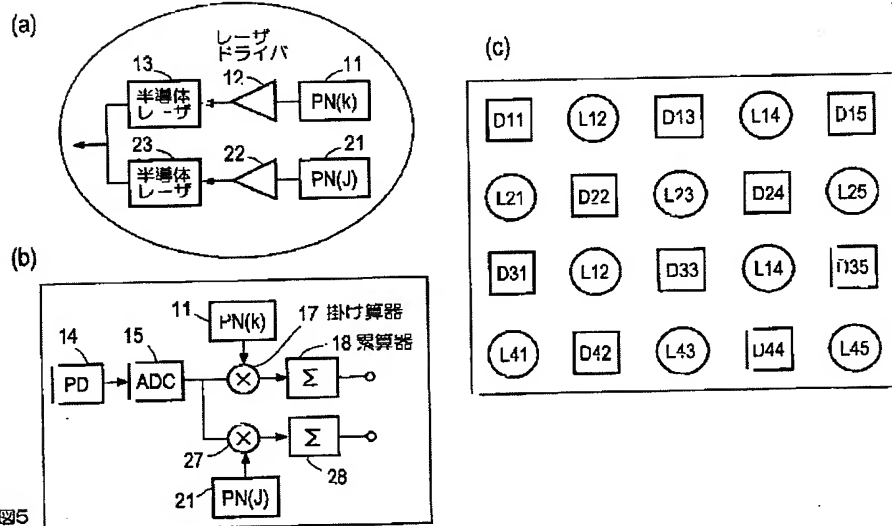


図5

【図6】

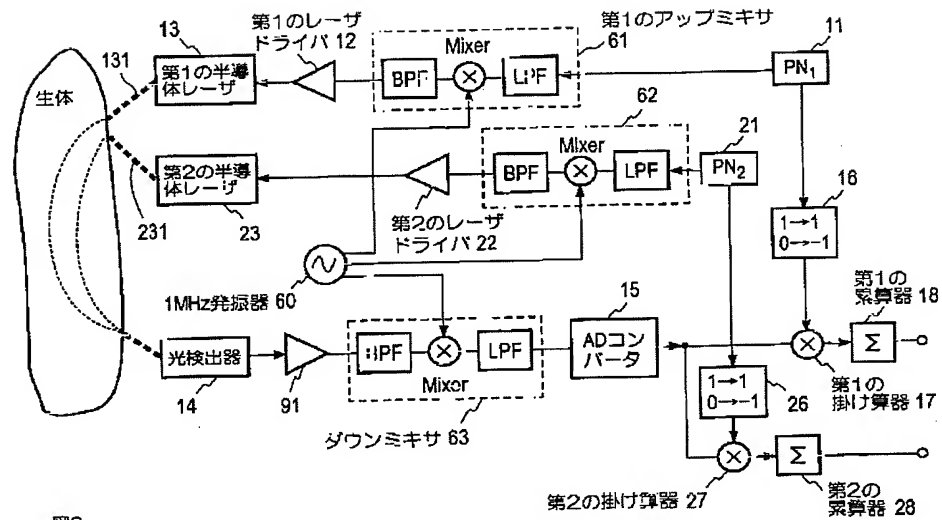


图6

【図7】

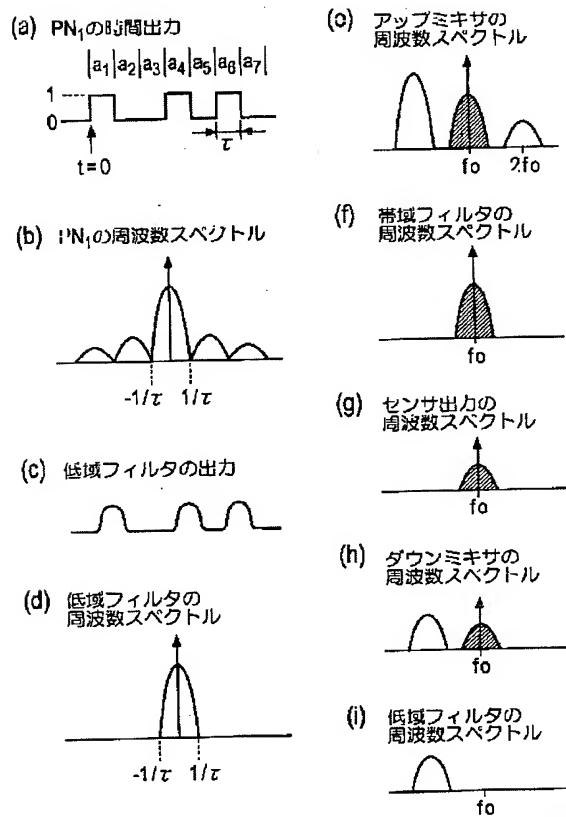


图7

【図8】

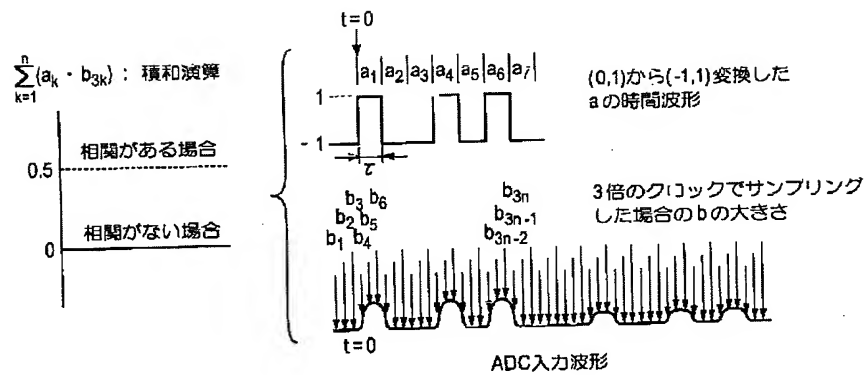


図8

【図9】

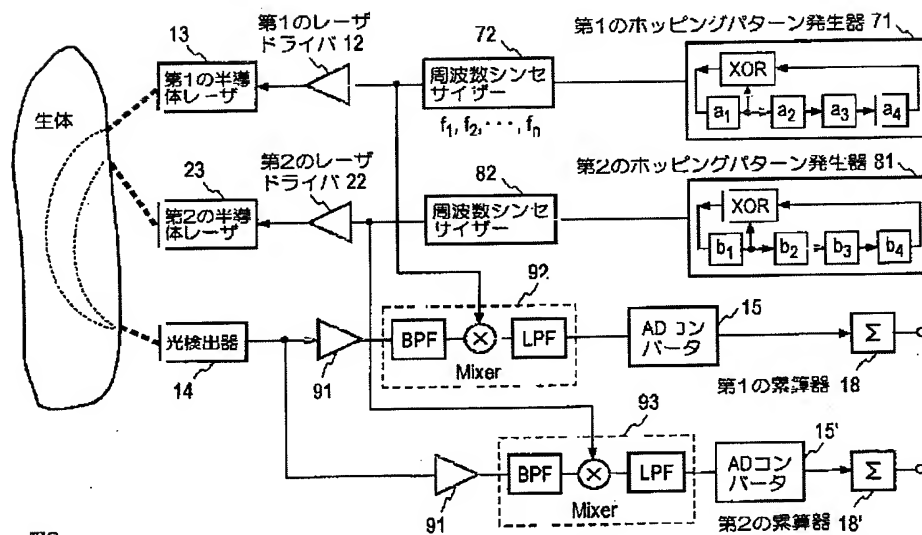


図9

【図10】

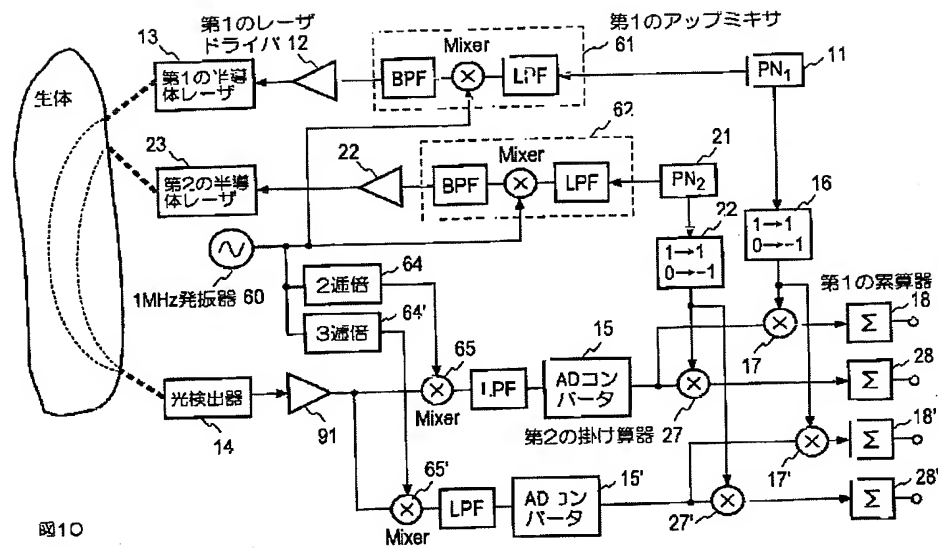


図10

【図11】

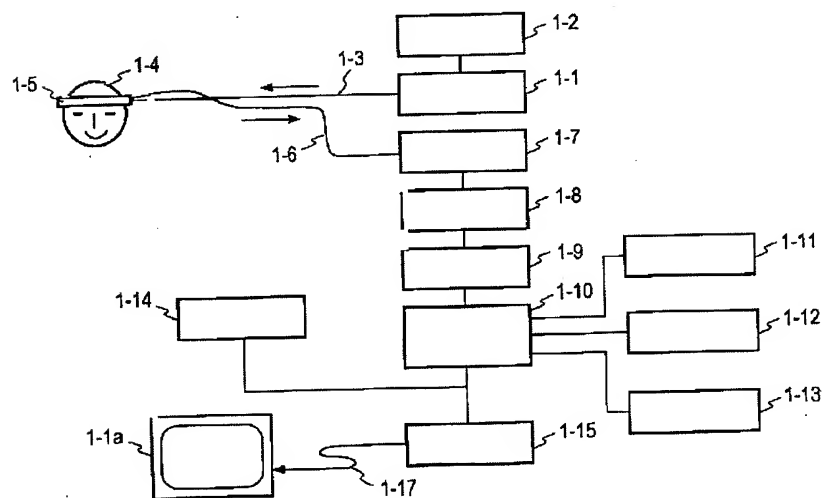


図11